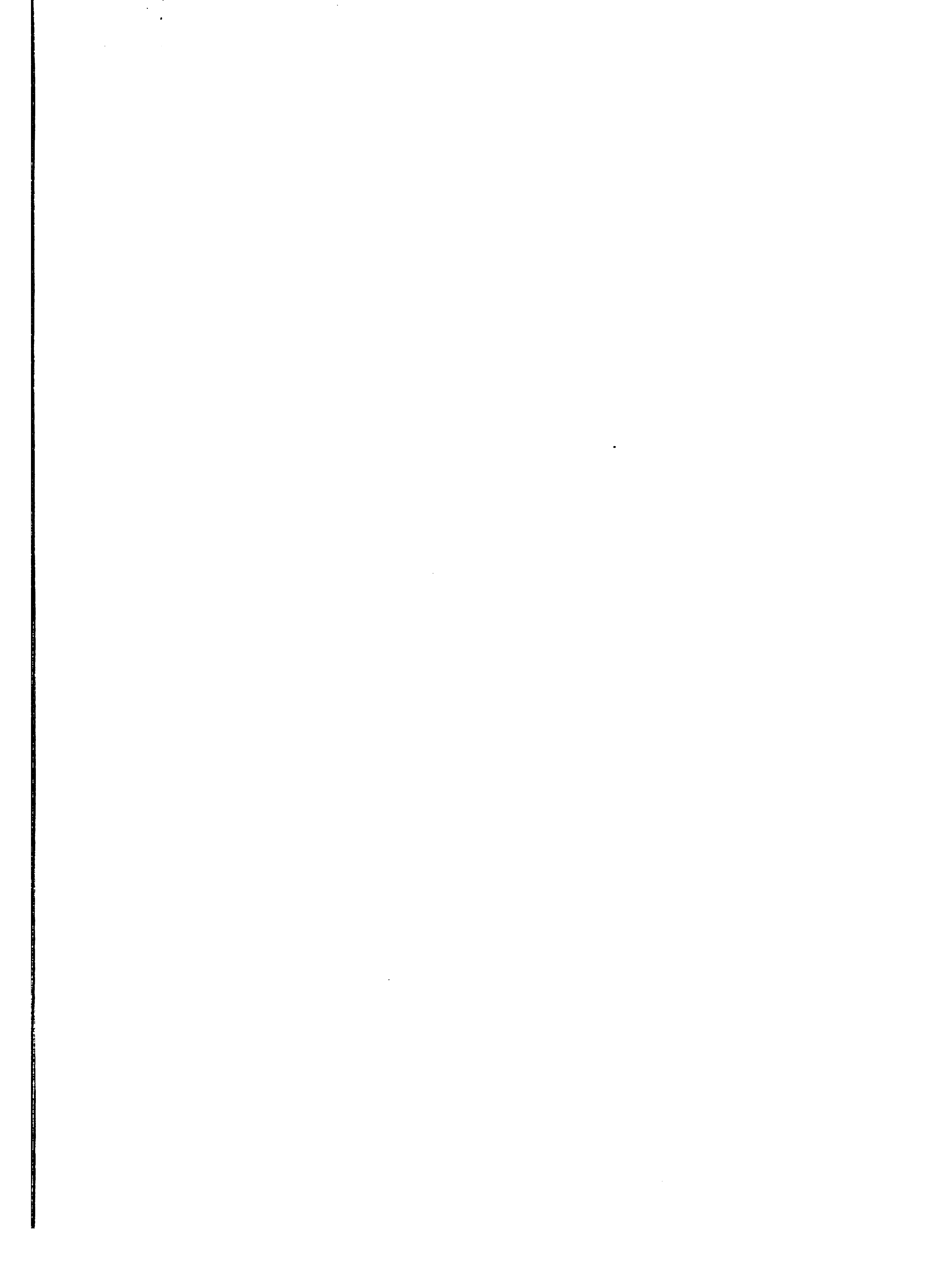


九州帝國大學

醫學部紀要

第十卷

大正十四年一月

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

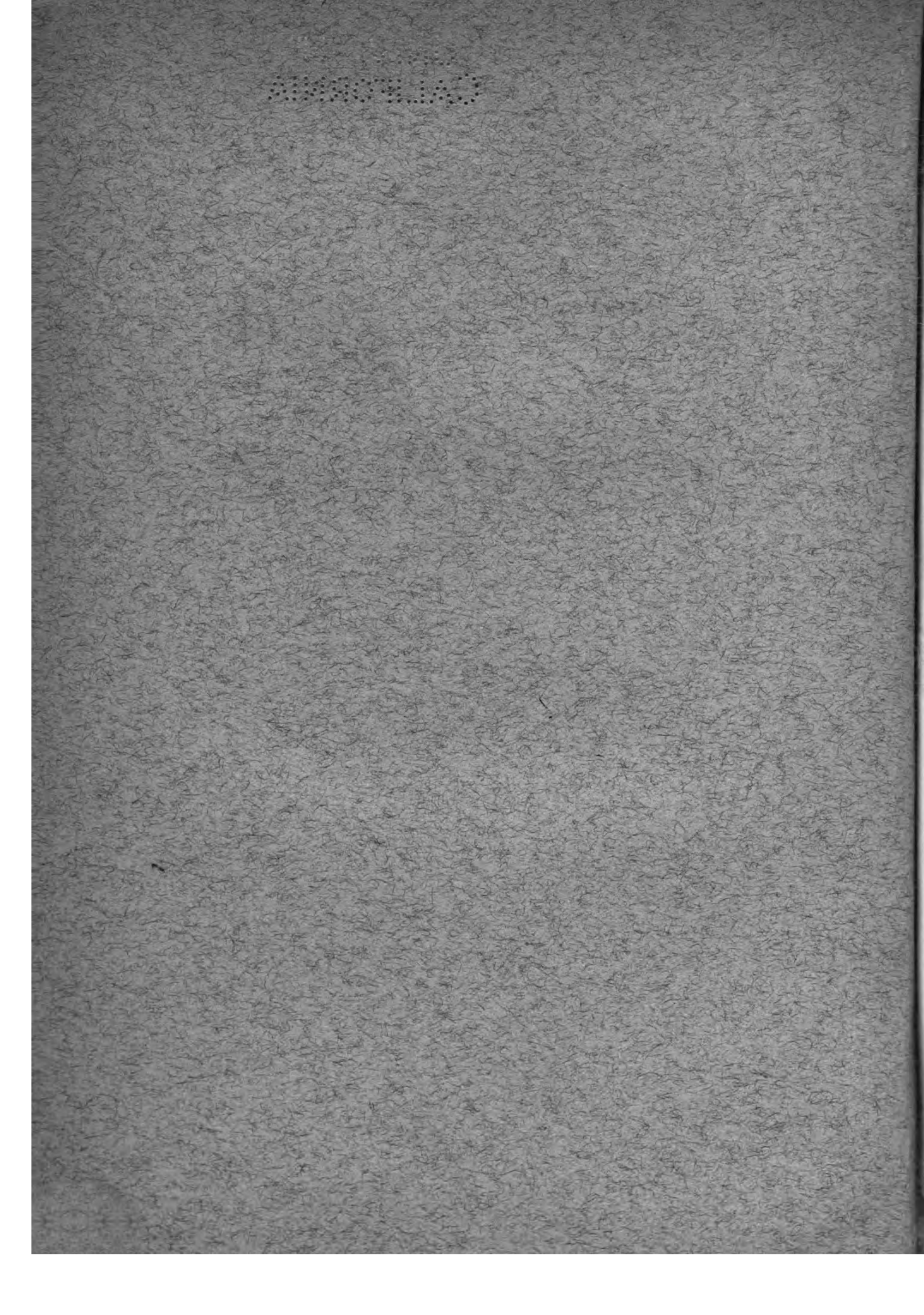
KAISERLICHEN KYUSHU-UNIVERSITÄT.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND X

1925.

VERIAG VON DER UNIVERSITÄT.



九州帝國大學

醫學部紀要

第十卷

大正十四年一月

MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

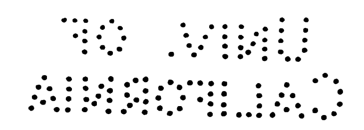
DER

KAISERLICHEN KYUSHU-UNIVERSITÄT.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND X
1925.

VERIAG VON DER UNIVERSITÄT.



INHALT.

Seite.

Aus der I. chirurgischen Klinik der Kaiserl. *Kyushu*-Universität zu *Fukuoka, Japan.*
(Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake.)

Experimentelle Studien über den Mechanismus der Gallenausscheidung, insbesondere über die Funktion des Oddi'schen Sphinkters.

Von

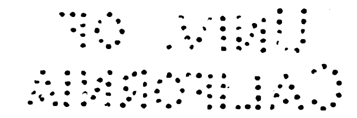
HITOO IWANAGA.

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 4. März 1924.*)

Einleitung.

Die Leberzellen sondern ununterbrochen Galle ab. Bei den meisten Tieren aber wird die von der Leber produzierte Galle nicht dauernd, sondern nur zu bestimmten Zeiten in den Verdauungskanal ausgeschieden. Es trägt also der Austritt der Galle in das Duodenum, keinen kontinuierlichen Charakter, wie das von *Nasse*, *Schlüppel* u. A. angenommen worden war, vielmehr findet ein solcher nur dann statt, wenn bestimmte Erreger aus dem Magen in den Darm übertreten. Diese Tatsache wurde von *Bruno*, *Rost*, *Klee* und *Klüpfel* experimentell festgelegt. Der intermittierende Charakter des Gallenaustritts ist darauf zurückzuführen, dass das gesamte System der Gallengänge einen Abschluss in der tonischen Kontraktion des *Oddi*'schen Sphinkters findet. Es wird dadurch ein nutzloser Ausfluss der Galle verhindert und es wird die Galle in der Gallenblase, trotzdem ihr Verbindungskanal (Ductus cysticus) nur kleinkalibrig und weit am oberen Teil des Gallengangs liegt, aufgespeichert, um sich dann zur Zeit der Verdauung reichlicher in den Darm zu ergiessen. Es ist allgemein angenommen worden, dass die Gallenausscheidung in das Duodenum durch die Kontraktion der Gallenblase und gleichzeitige Erschlaffung des Schliessmuskels an der Papilla Vateri hervorgerufen wird. *Meltzer* suchte diesen Ausscheidungsmechanismus mit der Harnblase bei der Harnausscheidung zu vergleichen. Es fehlt aber dieser Ansicht der experimentelle Beweis. Meine Kritik zu dieser Anschauung will ich am Schlusse meiner eigenen Untersuchungen mitteilen; sicher ist, dass



die Austreibung der Galle von feineren Wechselbeziehungen zwischen der Gallenblase und dem Scliessmuskel abhängig ist. Wird diese Wechselbeziehung in irgendwelcher Weise gestört, so tritt sicher ein pathologischer Zustand, d. h. Gallenstauung ein. Zu diesem Zustande werden bald Komplikationen treten, die nicht nur in Ikterus, Gallensteinbildung oder ascendierender Infektion der Gallenwege, wie bei der mechanischen Gallengangsstenose, sondern auch in Sekretionsstörungen im Magen und Pankreas (*Hohlweg*, *v. Falkenhausen*) bestehen. Trotz der klinisch grossen Bedeutung dieser Tatsachen, sind eingehende Studien über die pathologische Physiologie der Gallenwege, insbesondere auch über den Schliessmuskel an der Papilla Vateri relativ wenig vorhanden. Die Ursache hierfür wird wahrscheinlich darin zu suchen sein, dass man bei diesen Versuchen auf verschiedene fast unüberwindliche Schwierigkeiten stösst, auf welche ich w. u. noch eingehen will. Daher kommt es auch, dass die bisher mitgeteilten Versuchsresultate so sehr verschieden sind und sich z. T. ganz und gar widersprechen, sodass sie klinisch nicht verwertbar sind.

Daraus ergibt sich die Bedeutung einer eingehenden Untersuchung dieser Fragen zur Klarstellung der Pathogenese der Gallengangskrankheiten und der Sekretionsstörungen im Magen und Pankreas. Gelingt es diese Aufgabe befriedigend zu lösen, so werden Prognose und Therapie solcher Erkrankungen, ausserdem auch die der Gallensteinleiden und des katarrhalischen Ikterus von selbst klar und die Indikation zur Cholecystektomie erleichtert. Unter Leitung meines hochverehrten Chefs Herrn Prof. Dr. *H. Miyake* habe ich mich daher seit Jahren mit dieser Aufgabe befasst. Bei den Versuchen habe ich mich bei ein und derselben Fragestellung verschiedener Methoden bedient um die Fehler, die sich aus den mannigfachen Schwierigkeiten ergeben, auf ein Minimum zu reduzieren.

I. Experiment.

Reflektorische Gallenausscheidung durch Reizung der Duodenalschleimhaut.

Haidenhain beobachtete, dass die Galle nach einem bestimmten Zeitverlauf nach dem Essen in das Duodenum herausfloss. Dieser Gallenaustritt geht seiner Meinung nach reflektorisch durch Reizung durch sauren Chymus, der mit Papilla Vateri in Berührung kommt, derart vor sich, dass das Sekretin, das in der Darmschleimhaut durch die Wirkung der Salzsäure gebildet und von der Darmwand resorbiert wird, die Gallensekretion der Leberzellen befördert und dass dann die dilatierte Gallenblase, ähnlich wie das beim Darm der Fall ist, eine reaktive Kontraktion ausführt und die Galle austreibt. *Bruno* konnte keine Gallenausscheidung nach dem Fressen bei Hunden mit Choledochusfistel konstatieren. *Cohnheim* und *Klee* untersuchten den Austritt der Galle durch

Einbringen von Cholagogen in den unteren Teil des Duodenums bei Tieren mit Duodenalfistel. Dabei stellten sie fest, dass die Menge der ausgeschiedenen Galle nicht von der Dosis des Mittels, sondern von dem Füllungszustande der Gallenblase abhängig ist. Es wurden weiterhin auch systematische Untersuchungen dieser Frage von einigen Autoren an Hunden mit Duodenalfistel ausgeführt, so von *Rost*, *Klee* und *Klüpfel*. Nach den Resultaten dieser Autoren bewährt sich als Mittel die reflektorische Ausscheidung von Galle in den Darm zu verursachen, die Einspritzung von Pepton in das Duodenum, während beispielsweise Salzsäure, auf die Papilla Vateri appliziert, in dieser Hinsicht wenig Wirkung zeigte. Ueber den Effekt von Fetten und Seifen berichten die verschiedenen Autoren voneinander abweichend. Die von den Amerikanern *Einhorn* und *Gross* angegebene Duodenalsonde wurde von mehreren Autoren, z. B. von *Pribram*, *Stepp*, *Lyon*, *Brown*, *Crohn*, *Smithies*, *Meakins*, *Hecht und Manz*, *Inoue* zur Diagnostik der Erkrankung der Gallenwege angewendet und die physiologischen Bedingungen des Gallenabflusses, die durch Tierexperimente schon bekannt waren, wurden auch am Menschen bestätigt. Zum Unterschiede aber vom Duodenalfistelhunde mit Gallenblase wird beim Menschen selbst im nüchternen Zustande, die Lebergalle, wie beim gallenblasenlosen Hunde, kontinuierlich entleert.

Zu meinen ersten Experimenten benutzte ich Hunde und zwar 10 mit gesunder Gallenblase und 6 bei denen sie extirpiert worden war. Allen Versuchstieren wurde die Duodenalfistel angelegt, durch welche in das Duodenum verschiedene Lösungen, hauptsächlich Verdauungsfermente und die einzelnen Hauptbestandteile von Nahrungsstoffen eingeführt wurden, zur Untersuchung von deren Einfluss auf die Gallenausscheidung.

Untersuchungsmethodik.

Zur Untersuchung der Physiologie der Gallenausscheidung wendet man für gewöhnlich die folgenden drei Methoden an:

1) die Gallenblasenfistel,
2) die Choledochusfistel nach *Pawlow* und
3) die Duodenalfistel.

Durch die erste und zweite Methode lässt sich zwar die ganze Menge der von der Leber abgesonderten Galle messen, doch entsteht als Nachteil Stoffwechselstörung, da die Galle in toto dem Körper entnommen wird; gleichzeitig ist bei der zur Herstellung der Choledochusfistel nötigen Operation eine Verletzung der Nervenplexen an der Choledochus und Duodenumwand nicht zu vermeiden. Diese beiden Methoden sind daher zur Beobachtung der physiologischen Ausscheidung der Galle in das Duodenum nicht geeignet. Besser eignet sich zu diesem Zwecke die dritte Methode; leider aber ist durch sie die wirkliche Menge der herausgeflossenen Galle nicht messbar, weil ihr hier mehrere Verdauungssäfte des Magens, Duodenums und Pankreas beigemengt sind.

Da es bei meinen Versuchen nicht darauf ankommt die ganze Gallenmenge zu messen, sondern ihren Ausscheidungsmodus zu erfahren, so bediente ich mich bei meinen Untersuchungen der Duodenalfistel. Die Duodenalfistel wurde in der folgenden Weise hergestellt: die Hunde wurden in der Morphin-Chloroform-Aether-narkose, nachdem der Operationsherd abrasiert und mit Jodtinktur desinfiziert worden war, in der Mittellinie laparotomiert. Dann wurde die Fistel nach *Pawlow* in dem der Einmündungsstelle des Choledochus am Duodenum gegenüberliegenden Teile angelegt. Im grossen und ganzen folgte ich bei der Operation den Vorschriften von *Bickel* und *Katsch*, aber die Metallkanüle wurde nur durch eine einreihige Tabaksbeutelnaht und Netzplastik an der Darmwand befestigt, ohne jede weitere Nahtanlegung, denn die vielfach angenähte Darmwand springt öfters in den Lumen vor und es wird dadurch das Hineinfliessen des Inhalts in die Kanüle

verhindert. Alsdann wurden zwei Fixationsnähte durch Duodenum und Bauchwand angelegt. Die Kanüle wurde durch die neugebildete kleine Oeffnung an der Bauchwand nach aussen herausgezogen, dann mittels Schraubenstichblattes vor dem Zurückziehen geschützt und die Bauchwunde verschlossen. Die Nahtstelle und die Umgebung der Fistel wurden mit Collodium bepinselt.

Zum Entfernen der Gallenblase wurde der D. cysticus in der Nähe des D. choledochus doppelt ligiert und durchschnitten und die Gallenblase von dem Leberbette subserös in stumpfer Weise entfernt. Danach erfolgte die Anlegung der Duodenalfistel.

Diese Fistelhunde beissen häufig die Kanüle ab, man muss sie daher einige Tage lang einen Maulkorb tragen lassen, und zwar bis zum Nachlassen der Schmerzen und des unangenehmen Gefühls an der Operationswunde.

Meine weitere Behandlung der operierten Tiere erfolgte fast ganz nach *Rost*. *Rost* behauptete die Untersuchung erst nach einer Woche ausführen zu können, doch gelang es mir ohne irgendwelche Störung schon am fünften Tage nach der Operation die Untersuchung vorzunehmen. Die cholecystektomierten Hunde kamen schon von dem Tage nach der Operation ab täglich zur Untersuchung und wurde die zeitliche Veränderung der Gallenausscheidung beobachtet.

Bei dem Versuch wird der Fistelhund, der seit dem Nachmittag des vorhergehenden Tages gefastet hat, nach Entleerung von Kot und Harn am Versuchstisch aufgehängt und die Kanüle und das Darmlumen mit warmer Kochsalzlösung gespült.

Die Gallenausscheidung in der Hungerzeit.

An den Dudenalfistelhunden, die eine gesunde Gallenblase hatten, wurde im Hungerzustand kein Austreten von Galle in das Duodenum beobachtet. Aus dem Fistelgang tröpfelte immer nur in Abständen von 5 Minuten je 0.5—2.0 ccm zähen, klaren, schwach alkalischen Duodenal-und Pankreassaftes. Dazwischen floss zeitweise eine saure, schleimige Masse oder schaumiger Speichel aus, welcher öfters mit Galle gelblich verfärbt war. Ferner kam die sogenannte "Leertätigkeit" zur Beobachtung, bei welcher ein bis zweistündlich ca. 2—7 Minuten lang alle Verdauungssäfte sezerniert werden und auch die Galle in das Duodenum ausgeschieden wird Ausserdem traten häufig bei Spülung des Duodenums, die im Anfang jeden Versuchs geschah, einige Tropfen dünner Galle aus. Diese Erscheinung wurde nur an solchen Hunden beobachtet, die kürzere Zeit vorher operiert worden waren, während bei denjenigen, die lange vorher operiert und an denen der Versuch mehrmals ausgeführt worden war, die Duodenalspülung auf die Gallenausscheidung keinen Einfluss hatte.

Die Gallenausscheidung bei gallenblasenlosen Hunden.

Bei cholecystektomierten Hunden träufelt, wie schon *Rost*, *Klee* und *Klüpfel* beobachteten, die Galle fortwährend aus der Fistel (4—5 oder 12—13 gtt.p.Min) mit Pankreas-und Duodenalsaft vermischt und das auch im nüchternen Zustande. Reizt man die Duodenalschleimhaut solcher Hunde mit Magensaft oder Cholagoga, so vermehrt sich die Tropfenzahl oder es

tritt die Galle mehr schussweise heraus und ist dann dickflüssig. Daraus ergibt sich, dass die Galle nicht direkt aus der Leber sezerniert wird, sondern mehr oder weniger in den Gallenwegen stagniert, wenn bei den Tieren keine Kontinenz besteht. Die durch die Exstirpation der Gallenblase entstehende Inkontinenz wird innerhalb von 9 Tagen bis zu zwei Wochen behoben und die Kontinenz ist dann zunächst eine partielle, d. h. der Gallenabfluss geschieht in Intervallen von einigen Minuten. Diese Kontinenzzeit wird dann nach und nach verlängert, bis dann schliesslich ein Zustand völliger Kontinenz eintritt, in welchem keinerlei Unterschied mit den nicht cholecystektomierten Hunden mehr nachweisbar ist. Bei den Versuchen von *Rost*, *Klee* und *Klüpfel* zeigte ein Hund noch nach mehreren Monaten keine Kontinenz, daher die genannten Autoren drei Arten von Hunden unterschieden, d. h. solche mit Kontinenz in kurzer Zeit, solche mit mittelmässiger Kontinenz und solche mit völliger Kontinenz. Diese Erscheinung ist individuell verschieden und noch völlig unklar.

Bei allen meinen Versuchshunden trat in der zweiten Woche mittelmässige Kontinenz ein, drei der Tiere gingen mir jedoch (einer durch Tod, einer durch Flucht und einer durch Fistelverstopfung) für den Versuch verloren, sodass ich nur noch drei behielt und diese drei erholten sich in kürzestens 2 Wochen und längstens in 2 Monaten völlig. Da mir die drei Hunde

Tabelle 1.

Verlauf der Gallenausscheidung nach der Cholecystektomie.

Hund	Körpergewicht in Kg.	Datum der Operat.	Zeitdauer bis		Bemerkungen.
			partiel. Kontin.	völlig. Kontin.	
D	12,000	26/II 1920	9 Tage	17 Tage	14/IX, Reoperation, Duct. choledochus bleistiftdick erweitert.
E	8,000	4/III „	10 „	15 „	Nach 4 Monaten fiel die Kanüle von selbst ab.
E	8,000	9/X „	5 „	10 „	9/X. die Duodenalfistel wieder augelegt. Breite des D. Choled. betrug 1 cm.
F	18,000	16/VI „	10 „	—	Nach 4 Wochen erholte sich die Kontinenz noch nicht völlig. Am 28./IV Fistelverschuss.
G	7,200	11/V „	—	—	Nach 1 Woche Inkontinenz, Am 20/V d. Tier entflohen.
H	11,500	20/VII „	15 „	—	7/VIII Exitus letalis.
N	7,000	20/XI „	12 „	60 „	———

verloren gingen, kann ich jedoch zu *Rost*'s Ansicht der drei verschiedenen Phasen in der Erholung keine Stellung nehmen.

Das Wesen der Inkontinenz direkt nach der Cholecystektomie ist heute noch unklar. Da die Ursache in der Cholecystektomie zu suchen ist, vermutete *Rost*, dass der primäre Motor des Kontraktionsmechanismus des Choledochus-Sphinkters wahrscheinlich in den Ganglienzellen der Blasenwand vorhanden sei. Bei meinen Versuchshunden erholte sich die Konsistenz bei Hund E relativ schnell, zeigte dann bei wiederholter Anlegung der Duodenalfistel nach sieben Monaten abermals Inkontinenz und erholte sich wieder allmählich bis zur völligen Kontinenz. Im Vergleich zum ersten Male war beim zweiten Male die Phase der Wiedererholung verkürzt.

Der Versuchsverlauf war bei diesem Hunde der folgende:

Hund E. Körpergewicht: 8 kg. Am 4. März 1920 Cholecystektomie und Anlegung der Duodenalfistel. Am 7. März munter. Inkontinenz der Gallenausscheidung: 5—13 gtt. p. Min. Durch Reizung mit Salzsäure zweimal schussweise Ausscheidung, dann Tröpfeln. Nach 14 Min. Rückkehr in den anfänglichen Zustand. Am 14. März: Austräufeln der Galle, jedoch mit fast völligem Stillstand in Abständen von 5 Minuten. Am 17. März: Zeitweises Aussickern sehr dicker Galle. Am 19. März: Auströpfeln geringer Mengen schwach alkalischen Darmsafts. Inzwischen floss eine saure Schleimmase aus und vor und nach dieser floss Galle heraus. Am 21. März: Nur Darmsaft. Zustand völliger Kontinenz. Durch die Duodenalspülung kommt dünne Galle in geringen Mengen heraus. Am 27. März: Es träufelt nur eine schwach alkalische, klare Flüssigkeit heraus. Nach Injektion von Pankreatin, Diastase und von Salzsäure trat immer Gallenausscheidung ein. Am 29. März: Zurückhalten der Galle. Nach Injektion von Peptonlösung Gallenausfluss. Ueber das Ergebnis des Versuches mit Atropininjektion s.w.u. Am 10. Juli: Entfernung der Kanüle. Am 9. Oktober: Reoperation. D. cysticus völlig verschwunden. D. choledochus bleistiftdick erweitert. Er mass oberhalb der Bifurkationsstelle des D. hepaticus (bei Abplattung) ca. 1cm, dabei war seine Wand auffallend verdickt. Am 10. Oktober Inkontinenz der Galle. Am 14 Oktober: Die Galle trat tropfenweise in Pausen von 3—5 Min. aus. Am 21. Oktober: Keine Gallenausscheidung. Bei Ausspülung des Duodenums traten einige Tropfen Galle aus. Danach kein Gallenaustritt mehr. Ueber den Versuch mit Pilokarpininjektion usw. Am 28. Oktober: Kontinenz der Galle, ebenso über den Versuch mit Adrenalininjektion.

Aus dem Versuch geht hervor, dass der operative Angriff auf das Duodenum einen Einfluss auf das Eintreten der Inkontinenz der Gallenausscheidung nach der Cholecystektomie hat. Warum aber tritt diese Inkontinenz nach Operation am Duodenum und Cholecystektomie ein? Es bedarf eines höheren, als des gewöhnlichen Innendruckes im Gallenwege um die Galle in das Duodenum auszutreiben, da der *Oddi*'sche Sphinkter einen bestimmten Tonus hat. Um eine Antwort hierauf zu finden, goss ich, 30 Minuten nach dem Narkosentode bei einem Hunde und nachdem ich Laparotomie ausgeführt hatte, mit schwachem Drucke Kochsalzlösung und Olivenöl in den D. hepaticus dextra ein. Die Flüssigkeit ging anfangs ganz und gar in die Gallenblase, dann floss sie, nachdem die Gallenblase prall gefüllt war, in das Duodenum

ans. Es schliesst nämlich der phinkter der Papilla Vateri immer mit bestimmten Tonus. Aus dieser am toten Hunde festgestellten Tatsache lässt sich schliessen, dass bei dem lebenden Tier ein noch stärkerer Tonus vorhanden sein muss (S.a. das Kap. über d. *Oddi'*schen Sphinkter). Die Drucksteigerung die notwendig ist um diesen Tonusgrad zu beseitigen, scheint durch die fortwährende Gallenabsonderung der Leber eine genügende zu sein, doch ist das in Wirklichkeit nicht der Fall, denn die Zeit während der das Tier völlig nüchtern ist, ist verhältnismässig kurz und es ist schon von mehreren Autoren beobachtet worden, dass der Gallensekretionsgrad durch längeres Fasten auf ein Minimum verringert wird. Auch während des Fastens wird die Galle in das Duodenum ausgeschieden, wie das bei anderen Verdauungssäften, nach bestimmten Intervallen auch der Fall ist (Leertätigkeit). Wichtig ist weiterhin auch die von *Rous* und *Mc.Moster* und auch von mir nachgewiesene Tatsache, dass die Gallenblase eine bedeutende Resorptionsfähigkeit hat. Die obenerwähnten Tatsachen weisen darauf hin, dass auch bei Nüchternheit der Innendruck in den Gallenwegen durch die Gallenabsonderung nicht wesentlich vermehrt zu werden braucht und dass die Drucksteigerung hauptsächlich auf die Kontraktion der Gallenblase zurückzuführen ist. Wenn die Gallenblase, die Aufspeicherungsorgan ist und Resorptionsfunktion hat, entfernt wird, erreicht der Innendruck der Gallenwege das Maximum durch die Lebersekretion. Einerseits ist die Empfindlichkeit der Duodenalschleimhaut sehr stark, so stark, dass sie durch die eingeführte Duodenalröhre Gallenausscheidung hervorruft, wie *Stepp*, *Heft* und *Munz* nachgewiesen haben. Auch bei meinem Hunde floss die Galle nach der Operation, verursacht durch Wasserspülung oder den Reiz von Fremdkörpern, ein paarmal in das Duodenum aus. Diese Empfindlichkeit geht jedoch durch wiederholte Experimente verloren und wird nach Verlauf einiger Zeit stumpf. Andererseits wird die Empfindlichkeit durch akute Entzündung infolge der Operation usw. verstärkt, wie Hund E. zeigte.

So ist also die Erscheinung der Inkontinenz gar nicht so wunderbar, da bei den Duodenalfistelhunden der maximale Innendruck des Gallenwegs und sehr starke Empfindlichkeit der Duodenalschleimhaut in hoch kürzerer Zeit nach der Operation eintritt und hier die Galle ohne besonderen Reiz kontinuierlich ausfliesst, wie w.o. dargetan. Danach scheint die Ansicht von *Rost*, der diese Erscheinung auf die Innervation des Gallenweges zurückführen will, etwas weitläufig.

Es verursacht also das Auftreten der Kontinenz einerseits das Stumpfwerden der Empfindlichkeit der Duodenalschleimhaut und andererseits wird (wie bei Hund D und E) der Choledochus durch höheren Innendruck

erweitert und darum retiniert die Galle. Ferner ist klar, dass der Gallenweg die wässerigen Bestandteile resorbieren kann, denn die Galle ist anfänglich, nachdem die Kontinenz wiederhergestellt ist, am dicksten, auch wenn die Gallenblase extirpiert war. Auch bei den Gallenblasenlosen muss ein Mechanismus vorhanden sein, durch den der innere Druck des Gallenweges plötzlich gesteigert wird, da ja auch durch den Reiz der Duodenalschleimhaut häufig die Galle stossweise hervorgetrieben wird. Aber diese Erscheinung ist wahrscheinlich physiologisch mit der Kontraktion der Gallenblase gleichzeitig vorhanden, da sie schon nach einigen Tagen nach der Gallenblasenexstirpation in Erscheinung tritt. Ob aber diese Erscheinung auf eine Kontraktion der Gallenwege oder auf eine Anschwellung der Leber zurückzuführen ist, bleibt durch meine Experimente unbeantwortet. Auf alle Fälle braucht man nicht zu zögern die Gallenblasenexstirpation bei Cholelithiasis auszuführen, denn, es wird der Gallenausscheidungsmechanismus einige Zeit lang nach der Entfernung der Gallenblase fast völlig ersetzt.

Experimente mit Einführung von Flüssigkeiten in das Duodenum.

Die Versuche wurden vornehmlich im Hungerzustande bei Hunden, denen die Gallenblase exstirpiert worden war und auch an solchen mit gesunder Gallenblase, durch Einführung verschiedener Flüssigkeiten in das Duodenum ausgeführt. Zur Applikation der Flüssigkeiten führte ich durch die Kanüle ein Gummirohr bis in das Duodenum ein und brachte die Flüssigkeit mittels Spritze ein. Das Rohr wurde dann auf 20—30 Sek. geschlossen und dann der Gummischlauch entfernt. Durch diese Methode fliesst zwar ein Teil der Flüssigkeit zurück, doch hat der minimale Dosisunterschied gegenüber der eingespritzten Menge keinen Einfluss auf die Reaktion, daher er nicht berücksichtigt zu werden braucht.

1) Applikation von Pepton.

Gley, *Asher* und *Barberá*, *Asher* und *Leon*, *Weinberg*, (*Sawitch*), *Prevost* und *Binet* beobachteten eine Vermehrung der Gallenausscheidung nach intravenöser Injektion von Pepton oder Einführung desselben in den Magen. Aber *Doyon* behauptete, dass Pepton zwar die Gallensekretion der Leber hemme, aber andererseits doch eine Kontraktion der Gallenblase anrege. *Fleig* beobachtete im Gegensatz dazu eine reflektorische Vermehrung der Gallenmenge im Duodenum bei Peptoninjektion und behauptete daher, dass das Pepton reflektorisch die Sekretionstätigkeit der Leberzellen reize und dass diese Erscheinung selbst nach der Unterbindung des D. cysticus noch deutlich ist. *Okada* ist der Meinung, dass man die reflektorische Wirkung des Peptons auf die Gallensekretion der Leber nicht abstreiten könne, dass man aber andererseits auch die Wirkung von Hormonen annehmen müsse, da der Zeitraum zwischen der intravenösen Injektion des Peptons und der Gallenausscheidung ein langer ist, während die Gallenausscheidung nach der Applikation des Peptons per os sofort

eintritt. Jedenfalls stellte auch *Okada* bei beiden Applikationsweisen eine Vermehrung der Gallenausscheidung fest. *Ellinger* beobachtete eine Kontraktion der Gallenblase nach intravenöser Injektion von Pepton. *Pawlow* wies durch Versuche am Hunde nach, dass durch Einbringung von Albumose in das Duodenum Gallenausscheidung hervorgerufen wird. *Rost*, *Klee* und *Klüpfel* stellten am Duodenalfistelhund und *Stepp*, *Hecht* und *Manz* durch Duodenalrohr beim Menschen fest, dass durch Einführung von Pepton in das Duodenum, die in den Gallenwegen aufgespeicherte Galle, unabhängig von der Sekretionstätigkeit der Leber, reflektorisch ausgeschieden wurde. *Rost* stritt die reflektorische Sekretionssteigerung der Leber durch Pepton ab.

Ich führte bei den Versuchstieren 10—20 ccm einer 3%igen *Witte*, schen Peptonlösung mittels Gummirohr in das Duodenum ein. Hierbei kann man die Gallenausscheidung sehr fein beobachten, weil wie schon *Cohnheim* mitteilte, die Pankreassekretion eine sehr minimale ist. 30 Sek. bis 3 Min. nach der Applikation der Peptonlösung floss eine dunkelgelbe, zähe Galle 2—3 mal schussweise aus und dann nach einer Pause von einigen Minuten kam sie wieder tropfenweise oder schussweise heraus. Die Länge dieser Pause ist durch die erstmalige Ausscheidungsmenge bedingt, d. h. von dem Füllungsgrad des Gallenwegs nach der ersten Ausscheidung abhängig und also verschieden, jedoch beträgt sie durchschnittlich von 30 Sek. bis zu 2 Min. Im ganzen dauert die Ausscheidung von 2—23 Minuten, durchschnittlich 9 Min. 4 Sek. und es beträgt die totale Ausscheidungsmenge 3—17 ccm.

Bei den cholecystektomierten Hunden ist der Zeitraum zwischen Applikation des Peptons und der Gallenausscheidung ein geringerer und zwar beträgt er höchstens eine Minute. In diesem Falle ist die Galle hellgelb und dünnflüssiger als die Blasengalle. Bei den cholecystektomierten Hunden, bei denen sich die Kontinenz erholte, ist die Beschaffenheit der Galle ganz dieselbe wie die der Blasengalle, doch ist sie quantitativ geringer. Bei Hunden, bei denen sich die Kontinenz nicht erholte, zeigt sich im Anfang nach der Applikation des Peptons ein Stillstand in der Ausscheidung, der 20—30 Sek. anhält. Danach beginnt die Galle schnell auszutröpfeln oder aber sie wird schussweise ausgeschieden. Alsdann vermindert sich allmählich die Tropfenzahl und schliesslich kehrt die Ausscheidungsmenge zu der vor der Pepton-Applikation innegehabten Höhe zurück. Die Grenze ist jedoch keine scharfe, sodass man nie die totale Menge und Dauer der Ausscheidung scharf messen kann.

Die Latenzzeit des Gallenausflusses aus der Duodenalfistel nach der Pepton-Applikation beträgt nach *Rost* eine Minute, nach *Klee* und *Klüpfel* 1—3 Minuten. Nach meinen Experimenten beträgt sie von 20 Sek. bis zu 3 Minuten, es stimmt also mein Resultat mit den beiden eben genannten gut überein. Die Zeitunterschiede sind wie folgt zu erklären: Bei den

Versuchstieren, bei denen die Pepton-Applikation eine Woche nach der Operation geschah, nicht durch Hunger und Durst vermindert, jedoch direkt

Tabelle II.

Hund	Köper-gewicht in Kg.	Gallenblase	Zeitraum zw. Oper. u. Versuch	Nüchtern od. in d. Verdau-ungszeit.	Menge d. eingeführt. Peptonlös.	Erfolg	Dauer d. Gallen-ausscheidg.	Ganze Menge
A	19,500	mit	5 Page	Nüchtern	20ccm	Nach 1 Min. 30 Sek. schussweise Ausfluss d. dunklen Galle.	13 Min.	7 ccm
A	"	"	7 "	in Verdauung	"	Nach 2 Min. dunkle Galle tropfenweise	5 "	1 "
B	21,000	"	14 "	"	10ccm	Nach 50 Sek. dunkle Galle schussweise	5 "	7.5 "
B	"	"	17 "	Nüchtern	"	Nach 40 " dunkle Galle schussweise	8 "	8 "
C	4,000	"	7 "	in Verdauung	"	Nach 50 " dunkle Galle tropfenweise	6 "	3 "
I	4,700	"	5 "	"	"	Nach 45 " dunkle Galle tropfenweise	5 "	4 "
I	"	"	16 "	Nüchtern	"	Nach 30 " schussweise	15 "	17 "
I	"	"	70 "	in Verdauung	"	Nach 2 Min. tropfenweise	3 "	5 "
J	27,000	"	12 "	"	15 "	Nach 2 Min. 30 Sek. schussweise	17 "	5 "
J	"	"	1 Stunde nach d vorangeh. Versuch		"	Nach 3 Min. schussweise	23 "	7 "
J	"	"	17 "	Nüchtern	20 "	Nach 30 Min. schussweise	15 "	17 "
M	30,000	"	8 "	in Verdauung	20 "	Nach 1 Min. 50 Sek. tropfenweise	2 "	7 "
O	12,800	"	11 "	Nüchtern	10 "	Nach 1 Min. 40 Sek. schussweise	21 "	8 "
O	"	"	14 "	"	"	Nach 1 Min. schussweise	10 "	7 "
P	24,000	"	5 "	"	15 "	Nach 1 Min. 30 Sek. schussweise	5 "	6 "
R	17,000	"	12 "	"	10 "	Nach 1 Min. schussweise	7 "	5 "
E	8,000	ohne	25 "	Kontin.	"	Nach 2 Min. schussweise,	11 "	9 "
D	12,000	"	5 "	Nüchtern, Inkont.	"	Nach Peptonapplikation 30 Sek. lang Gallenabfluss sistiert, dann schnelles Auströpfeln	—	—
F	18,000	"	5 "	"	"	Nach 20 Sek. schussweise " 50 " wieder schussweise	—	—
G	7,000	"	4 "	"	"	Nach 30 " dicke Galle tropfenweise	7	3 "
N	7,000	"	17 "	Kontin.	"	Nach 1 Min. 30 Sek. tropfenweise	7	5 "
N	"	"	60 "	"	"	Nach 30 Sek. hellgelbe Galle tropfenweise	3	1 "

vor dem Versuche der Magen leergepumpt und dadurch die Aufspeicherung der Galle im Gallenwege befördert worden. Bei diesen erfolgte auf die Pepton-Applikation prompte Reaktion mit Gallenausscheidung, und zwar in grosser Menge. Im Gegensatz dazu steht die Reaktion bei den Hunden, die sich im Zustande der Verdauung befanden oder bei denen die Peptonapplikation wiederholt vorgenommen wurde (Hund A.) Hier trat die Reaktion später ein und war zeitlich kürzer. Ein negatives Resultat trat meist dann ein, wenn die zweite Applikation nicht mindestens 15 Min. nach der ersten vorgenommen wurde Weiterhin ist die Ursache für die Differenz in der Zeitdauer und der Ausscheidungsmenge zwischen meinen Versuchen und denen von *Rost*, *Klee* und *Klüpfel* vermutlich auf die applizierte Peptonmenge zurückzuführen. *Rost* verwandte 20 ccm einer 3%igen Peptonlösung, *Klee* und *Klüpfel* 30 ccm einer 5%igen Lösung, dagegen ich in der grossen Mehrzahl der Fälle 10 ccm einer 3% igen Lösung in Anwendung brachte. Es bestehen also bezüglich Zeit und Menge der Ausscheidung nach der Pepton-Applikation mehr oder weniger grosse Unterschiede, doch ist die Reaktion bei allen Versuchen positiv, ausserdem aber sind die Einflüsse des operativen Eingriffs des fortdauernden Ausflusses des Duodenalinhaltes durch die Kanüle nach ausserhalb des Körpers und eine Vergiftung des Versuchstiers in Rücksicht zu ziehen. Ich machte daher einige weitere Versuche zur Kontrolle der vorhergegangenen.

Es bestehen drei verschiedene Anschauungen über die Natur der Gallenausscheidung nach Peptonapplikation, nämlich :

1) Ausscheidungssteigerung durch reflektorische Sekretionssteigerung der Leberzellen.

2) Sekretionssteigerung der Leber durch die Wirkung von Hormonen.

3) Reflektorische Ausscheidung der in den Gallenwegen aufgespeicherten Galle.

Zu der ersteren Anschauung kann ich mich auf Grund meiner Versuche nicht äussern. Zur Kontrolle der zweiten führte ich intravenöse Peptoninjektion beim Hunde B aus und beobachtete das tropfenweise Heraustreten hellgelber Galle nach 20 Sekunden. Nach 12 Min. wurde die Galle dicker und das Tropfen beschleunigt. Die gesamte Zeitdauer der Ausscheidung betrug 30 Minuten und die insgesamt ausgeschiedene Menge 6 ccm. Ich kann also die Wirkung von Hormonen auf die Sekretionstätigkeit der Leber nicht abstreiten. Zu der dritten Anschauung einer reflektorischen Ausscheidung der Galle, über die sich sämtliche Autoren, die ihre Versuche an Hunden mit Duodenalfistel machten, einig sind, werde ich auch noch w.u. meine Versuchsergebnisse und Ansicht eingehend mitteilen.

2) Applikation von Fleischextrakt.

Bruno und *Okada* beobachteten eine vermehrte Gallensekretion oder Ausscheidung nach Applikation von *Liebig*'schem Fleischextrakt. Dieser Beobachtung widersprach *Klodnizki* auf Grund seiner Versuchsergebnisse. Ich stellte eine 10 % ige Lösung von *Liebig*'schem Fleischextrakt her und führte diese in das Duodenum ein. Das Resultat entspricht dem bei Applikation des Peptons, nur, dass die Wirkungsdauer hier eine längere ist.

3) Applikation von Milch.

Durch Applikation von Milch in das Duodenum erhält man das gleiche Resultat und bei Applikation von 1,200 ccm. Milch per os, fliesst nach 5 Minuten die dunkelgelbe Galle heraus; eine Minute nach der Gallenausscheidung fliesst dann die geronnene Milch aus der Kanüle aus. Daraus geht hervor, dass die Gallenausscheidung durch Reizung des Pylorus reflektorisch bewirkt wird, noch bevor die Milch in das Duodenum eindringt.

Tabelle III.

Hund	Körpergewicht in Kg.	Gallenblase	Zeitraum zw. Operat. u. Versuch.	Nüchtern od. in Verdauung	In Duoden. eingeführte Lösung	Erforg.	Dauer d. Gallenausscheidg	Ganze Menge
B	21,000	mit	33 Tage	Nüchtern	10% Fleischextrakt. 10 ccm	Nach 1 Min. 40 Sek. schussweise	42 Min.	6 ccm
D	12,000	ohne	16 „	Kontin.	dto.	Nach 30 Sek. schussweise	22 „	9 „
E	8,000	„	10 „	„	dto.	Nach 20 Sek. tropfenweise	11 „	5 „
I	4,700	mit	79 „	Nüchtern	Milch 15 ccm	Nach 40 Sek. schussweise	13 „	8 „
S	7,800	„	12 „	„	dto.	Nach 1 Min. 5 Sek. schussweise	15 „	7 „

4) Applikation von Säuren.

Es ist schon früher von *Pawlow*, *Bayliss* und *Starling* und von *Cohnheim* und *Klee* nachgewiesen worden, dass die Salzsäure ein starkes Mittel zur Reizung der Pankreassaftsekretion ist. Auch die Gallensekretion wird, wie *Claude Bernard*, *Heidenhain*, *Kuthe*, *Ratherford*, *Wertheimer*, *Fleig*, *Weinberg*, *Rost* und *Okada* nachgewiesen haben, durch in den Magen oder in das Duodenum eingeführte Salzsäure befördert. Im Gegensatz hierzu konnte *Bruno* an Hunden mit Choledochusfistel (n. *Pawlow*) keine Gallenausscheidung beobachten. *Klee* und *Klüpfel* behaupten, dass die Wirkung der Salzsäure hauptsächlich in einer Steigerung der Pankreassaftsekretion bestehe und für die Gallensekretion von nur untergeordneter Bedeutung sei. Für die Wirkungsweise der Salzsäure als Cholagogum gibt es verschiedene Erklärungen. Nach *Oddi* und *Archibald* regt ein hoher

Säuregehalt des Duodenuminhaltes den Sphinkter zur Kontraktion an. Nach *Heidenhain* wird die Gallensekretion der Leberzellen durch sie verstärkt, sodass die Gallenblase anschwillt, eine reaktive Kontraktion der Gallenblasenwand zustandekommt und darauf Gallenausscheidung in das Duodenum erfolgt. *Fleig* erklärte die Wirkung der Salzsäure auf die Gallenausscheidung durch Nervenreflex und gleichzeitig ebenso wie *Bayliss und Starling* mit der Wirkung des Sekretins, das vom Blute resorbiert wird und die Leberzellen reizt. *Okada* beobachtete an Hunden, bei denen der D. hepaticus unterbunden war und bei denen er Salzsäure und Milchsäure in das Duodenum einführte, Sekretionssteigerung der Leberzellen und Ausscheidung der im Gallenwege angesammelten Galle.

Ich führte bei meinen Versuchen je 10—15 ccm. 0.5 % iger Salzsaure, Essigsäure oder Milchsäure in das Duodenum ein und beobachtete in fast allen Fällen einen schussweisen oder tropfenweisen Ausfluss von Galle und

Tabelle IV.

Hund	Körpergewicht in. Kg.	Gallenblase	Zeitraum zw. Operat u Versuch	Nüchtern od. in. Verdauung	0.5 % Säure	Erfolg.	Dauer d. Gallenausscheidg.	Ganze Menge
B	21,000	mit	14 Tage	Nüchtern	HCl 15 ccm	Nach 1 Min. 10 Sek. schussweise	11 min	21 ccm
B	„	„	32 „	„	„ 10 „	n/. 25 Sek. dunkelgelbe Galle tropfenweise n/. 8 Min. Pankreassaft u. Galle	28 „	9.5 „
B	„	„	10 Min. n. d. vor. Versuch		„ 10 „	n/. 3 Min. tropfenweise n/. 13 Min. schussweise	20 „	3.3 „
C	4,000	„	5 Tage	Nüchtern	„ 10 „	n/. 1 Min. Pankreassaft tropfenweise. n/. 3 Min. 30 Sek. hellgelbe Galle tropfenweise	13 „	9 „
J	27,000	„	12 „	in Verdauung	„ 10 „	n/. 4 Min. schussweise (5 Min. dauernd). n/. 9 Min. schussweise	30 „	12 „
M	30,000	„	15 „	Nüchtern	„ 20 „	n/. 30 Sek. Pankreassaft. n/. 3 Min. Galle schussweise. n/. 10 Min. schussweise	23 „	15 „
E	8,000	ohne	15 „	Kontin	„ 10 „	n/. 1 Min. 10 Sek. Dunkelgelbe Galle tropfenweise. n/. 4 Min. Pankreassaft u. Galle	35 „	9 „
E	„	„	17 „	„	„ 10 „	n/. 40 Sek. dunkelgelbe Galle tropfenweise	17 „	8 „
E	„	„	23 „	„	„ 10 „	n/. 50 Sek. dunkelgelbe Galle tropfenweise	14 „	7 „
F	18,000	„	5 „	Inkontin	„ 10 „	n/. 1 Min. 40 Sek. schussweise	15 „	10 „
N	7,000	„	60 „	Kontin	„ 10 „	n/. 1 Min 10 Sek. tropfenweise n/. 11 Min. wieder tropfenweise	30 „	7 „
B	21,000	mit	46 „	Nüchtern	Essigsre 10 ccm	n/. 20 Sek. schussweise. n/. 8 Min. wieder schussweise Pankreassaft u. Galle	25 „	9 „
E	8,000	ohne	3 „	Inkontin	„ 10 „	n/. 1 Min. 50 Sek. Galle u. Pankreassaft	15 „	7 „
S	7,800	mit	13 „	Nüchtern	Milchsre 10 ccm	n/. 3 Min. 50 Sek. dunkelgelbe Galle schussweise, danach Galle u. Pankreassaft	7 „	11 „
E	8,000	ohne	10 „	partiell Kontin	„ 10 „	n/. 1 Min. 50 Sek. dunkelgelbe Galle tropfenweise	10 „	5 „

Pankreassaft. Anfangs tritt ein wasserklarer, schwach alkalischer Pankreassaft tropfenweise aus, bald darauf jedoch ist diesem hellgelbe oder dunkelgelbe Galle beigemischt. Diese Gallenausscheidung dauert 1—5 Minuten an, dann entsteht eine Pause, während welcher nur Pankreassaft austräufelt. Nach Einführung von Salzsäure, etwa 8—13 Minuten später, trat wieder eine schuss-oder tropfenweise Gallenausscheidung ein. Anfangs tritt hier tropfen- oder schussweise dunkelgelbe Galle aus, die aber bald durch Beimischung von Pankreassaft hellgelb verfärbt wird. Die insgesamt ausgeschiedene Menge besteht also aus Galle und Pankreassaft. Auf meiner Tabelle IV ist nur die gelblich verfärbte Flüssigkeit berücksichtigt und der reine, wasserklare Saft unberücksichtigt geblieben.

Bei cholecystektomierten Hunden ist die Gallenausscheidung nach 40 Sekunden bis zu 1 Minute 40 Sekunden nach der Applikation vermehrt oder aber es fliesst die Galle schussweise aus. Bei den Hunden mit Inkontinenz wird, wie bei der Pepton-Applikation, der bis dahin stattgehabte Gallenausfluss auf einige Sekunden sistiert.

Es ist nun aber die Frage, ob die vermehrte Saftausscheidung auf eine vermehrte Gallenausscheidung oder auf eine vermehrte Pankreassaftsekretion zurückzuführen ist. Ich verglich daher die Farbe des ausgeschiedenen Saftes vor und nach der Salzsäure-Applikation und stellte die Tatsache fest, dass die gelbliche Farbe der ausgeschiedenen Flüssigkeit auch nach der durch die Säureapplikation vermehrten Pankreassaftausscheidung nicht verändert worden war. Ausserdem trat die Galle nach der Säureapplikation in einigen Fällen schussweise aus, woraus hervorgeht, dass die Vermehrung der Flüssigkeit nicht nur auf die Pankreassaftvermehrung zurückzuführen ist. Nicht leicht zu entscheiden ist nun aber, ob diese vermehrte Gallenausscheidung auf Grund einer Sekretionssteigerung der Leberzellen oder durch Austreibung der in dem Gallenwege aufgespeicherten Galle erfolgt. Bei Hunden, die eine gesunde Gallenblase haben, merkt man bald, dass die anfänglich in dem Gallenwege aufgespeicherte Galle reflektorisch ausgeschieden wird, nach ca. 10 Minuten die Sekretion der Leberzellen durch Hormonwirkung befördert wird. Bei den cholecystektomierten Hnnden konnte ich eine wiederholte Ausscheidung jedoch nur in zwei Fällen beobachten. Die Zeitdauer der Ausscheidung ist bei den cholecystektomierten Hunden nicht länger als bei den Hunden mit Gallenblase, jedoch ist sie bei Säureapplikation deutlich länger und quantitativ grösser als bei der Peptonapplikation.

Es scheint nach alledem klar, dass diese ausgeflossene Galle nicht nur die in den Gallenwegen angesammelte, sondern auch die von den Leberzellen abgesonderte Galle ist. In meinen Experimenten liess es sich

zwar nicht vermeiden, dass die Galle mit grossen Mengen Pankreassaft gemischt zur Messung kam und so die in Tabelle IV angegebene Menge nicht der tatsächlichen Gallenmenge entspricht. Diese ist natürlicherweise viel kleiner. Dass die Gallenausscheidung verhältnismässig gering ist, ist wohl darauf zurückzuführen, dass ich nur 10 ccm Salzsäure applizierte, während diejenigen Autoren, die eine Sekretionsvermehrung durch Sekretin annahmen, 50 oder 200 ccm Salzsäure in Anwendung brachten.

Zur Bestätigung dieser Ansicht laparotomierte ich einen Hund in Chloroform-Morphin-Narkose und öffnete das Duodenum, nach Anlage einer Ligatur am D. cysticus, an der dem Mesenterialansatz gegenüberliegenden Seite um die Papilla von aussen zu sehen, und spritzte 10 ccm Salzsäure in das Duodenum ein. Dabei stellte ich fest, dass nach 4 Min. 5—6 Tropfen pro Min. der hellgelben Galle herausträufelte, welche Ausscheidung zwei Minuten lang anhielt. Da dieser Hund bei der Pepton-Applikation, die der Einführung von Salzsäure vorausgegangen war, nur einen Tropfen Galle abgegeben hatte, so ist nicht denkbar, dass die Gallenausscheidung durch die Salzsäure reflektorisch verursacht worden sein soll, andererseits bedarf es einer Zeitdauer von über drei Minuten bis zum Austreten der Galle in das Duodenum und auch dann tritt die Galle nur in wenigen Fällen schussweise aus; es ist also die Ausscheidung schwächer noch als die durch die Peptoninjektion erzielte. Es ist daher anzunehmen, dass die Wirkung der Salzsäure auf die Gallenausscheidung zunächst eine schwach reflektorische ist und dass sie dann sich durch Hormonwirkung hauptsächlich auf die Sekretionsvermehrung der Leber erstreckt. Bei Hunden mit gesunder Gallenblase besteht eine klare Abgrenzung zwischen beiden Ausscheidungsphasen, d.h. zwischen Ausscheidung und Pause, weil hier Aufspeicherungssack und Sphinkterwiderstand zur Wirkung kommen.

Die Ergebnisse bei den Versuchen mit Milchsäure und Essigsäure entsprechen völlig denen mit der Salzsäure erzielten; bei den Versuchen mit Milchsäure ist die ausgeschiedene Pankreassaftmenge gering.

5) Applikation von Olivenöl.

Ueber die Wirkung von neutralen Fetten als Cholagogum sind in der Literatur verschiedene Ansichten verbreitet. *Rosenberg* stimmt mit *Pawlow* und dessen Schülern *Klosnisky* und *Babkin* darüber überein, dass Neutralfett ein starkes Cholagogum ist und vergleicht das Fett als Cholagogum dem Eiweiss und den Kohlehydraten und meint, dass es als solches nach dem Eiweiss zu stehen kommt. *Okada* beobachtete eine im grossen und ganzen gesteigerte Sekretion doch hielt er die Wirkung des Olivenöls für unbestimmt. Demgegenüber stritten *Madelstamm*, *Duyon* und *Dufourt* diese Wirkung ab und *Voit* und *Winogradow* behaupteten gar eine Verminderung der Gallensekretion durch reine Fettnahrung oder Ernährung mit Olivenöl.

Fleig erreichte durch Einspritzung von Olivenöl in das Duodenum vermehrte Gallenausscheidung und *Rost* fand, dass die Gallenausscheidung durch Anwendung alten Olivenöls vermehrt wurde, dagegen frisches Olivenöl ohne Wirkung blieb. Bei den Experimenten von *Klee* und *Klüpfel* floss die Galle nach 12—18 Minuten aus und dauerte 20—60 Minuten lang fort und zwar geschah der Gallenausfluss quantitativ reichlich.

Ich spritzte möglichst frisches in der Apotheke präpariertes Olivenöl in das Duodenum von Hunden mit intakter Gallenblase ein. In drei Fällen bemerkte ich nach 1—2 Minuten tropfen-oder schussweise Gallenausscheidung und dabei auch Pankreassaftausscheidung. In zwei Fällen war kein Gallenausfluss festzustellen (Tabelle V). Es stimmten also meine Versuche mit den von *Rost* z. T. mit altem Olivenöl angestellten Versuchen überein. Die Ursache für diese Unterschiede zwischen meinen und den Ergebnissen der Versuche von *Klee* und *Klüpfel* ist vielleicht darin zu suchen, dass ich 10 ccm Olivenöl anwandte, um die reflektorische Wirkung auf die Ausscheidung zu beobachten, während sie 30 ccm brauchten um die Wirkung der Zersetzungsprodukte des Olivenöls zu beobachten. Um die Wirkung der Zersetzungsprodukte des Olivenöls zu beobachten, bediente ich mich ihrer Hauptbestandteile und benutzte die verseifte Substanz zu den folgenden Versuchen.

6) **Applikation von Sapo medicatus** (Apothekerseife).

Nach *Doyon* wurde durch Applikation von verseifter Substanz die Gallenabsonderung vermindert, dagegen behaupteten *Weinberg* und *Okada* eine Vermehrung. *Cohnheim* bemerkte

Tabelle V.

Hund	Körpergewicht in Kg.	Mit od. ohne Gallenblase	Zeitraum zw. Operat. u. Versuch	Nüchtern od. während d Verdauung	Eingeführte Lösung	Erfolg.	Dauer d. Gallenausscheidg.	Ganze Menge
B	21,000	mit	39 Tage	Nüchtern	Olivenöl 10 ccm	n/ 55 Sek. schussweise 3 mal, dann tropfenweise	24 Min	15 ccm
I	4,700	„	78 „	„	„	Reaktionslos	—	—
R	17,000	„	8 „	während d. Verdauung	„	n/ 2 Min. hellgelbe Galle tropfenweise	3 „	4 „
S	7,800	„	10 „	Nüchtern	„ 15 ccm	n/ 1 Min. 20 Sek. hellgelbe Galle tropfenweise	3 „	2 „
S	„	„	15 „	„	„	Reaktionslos	—	—
B	21,000	„	48 „	„	Sapo med (5 : 15)	n/ 50 Sek. schussweise	15 „	8 „
I	4,700	„	10 „	„	„ (5 : 20)	n/ 3 Min. 50 Sek. hellgelbe Galle tropfenweise	17 „	55 „
S	7,800	„	18 „	„	„ (5 : 20)	n/ 2 Min. 55 Sek. dunkelgelbe Galle tropfenweise, n/ 10 Min. zeitweise dunkelgelbe Galle	40 „	19 „

dadurch Sekretionssteigerung des Pankreassaftes und auch der Galle. Nach *Rost* hat die Applikation von frischen Präparaten von Oelsäurenatrium, Eunatrol und medizinischer Seife keinerlei Einfluss auf die Gallenabscheidung, nur veraltete Präparate wirkten vermehrend auf die Pankreassekretion. Nach *Klee* und *Klüpfel* ist die durch medizinische Seife bewirkte Gallenausscheidung ganz minimal und unbestimmt.

Zur Durchführung meiner Versuche löste ich 5 g Apothekerseife in destilliertem Wasser und beobachtete nach Einbringung dieser Lösung in das Duodenum schuss-oder tropfenweise Gallenausscheidung nach 50 Sekunden bis 4 Minuten und zwar war die Ausscheidungsdauer relativ lang. Dabei war die Pankreassekretion deutlich vermehrt und daher die Galle sehr dünn; bei Stillstand der Gallenausscheidung floss nur noch der wasserklare Pankreassaft aus. Nach Zeitverlauf und Menge zu urteilen ist die Wirkung der Apothekerseife auf eine Sekretionssteigerung der Leberzellen zurückzuführen, doch ist das nicht mit Bestimmheit zu behaupten.

7) Applikation von Verdauungsfermenten.

Um die Wirkung der übrigen Verdauungsfermente auf die Gallensekretion zu erforschen, injizierte ich je 5 ccm. 0 5 % iger *Taka*-Diastase, 1 %igen Pepsins, und 0.5igen Pancreatins, doch riefen diese Mittel eine nur ganz geringe Gallenausscheidung hervor; darunter war die Wirkung des Pepsins etwas deutlicher als die der anderen Fermente, jedoch auch diese unbestimmt.

Es ist allbekannt, dass die Galle selbst auf die Gallensekretion starken Einfluss hat; diese Tatsache wurde durch intravenöse Injektion oder durch

Tebelle VI.

Hund.	Körpergwt. in Kg.	Gallenblase	Zeitraum zw. Operat. u. Versuch	Nüchtern od. während d. Verdauung	Eingeführte Lösung	Erfolg.	Dauer d. Gallen-ausscheidg	Ganze Menge
I	4.700	mit	76Tage	Nüchtern	Diastase (1.0%) 15ccm	Nach 10 Min. Galle 2-3 gtt.	—	—
E	8.000	„	13 „	Partial Kontin.	„ 10 „	Nach 1 Min. 40 Sek. dunkelgelbe Galle 6 gtt. dann Stillstand.	—	—
E	„	„	24 „	Kontin.	„	Nach 1 Min. 50 Sek. Galle 4 gtt.	—	—
C	4.000	„	7 „	Nüchtern	1% Pepton 10ccm	Nach 1 Min. 50 Sek. dunkelgelbe Galle tropfenweise	12 Min.	4ccm
E	8.000	„	15 „	Kontin.	„	Nach 15 Sek. dunkelgelbe Galle tropfenweise	—	—
D	12.000	„	27 „	„	0.5% Pancreatin 10ccm	Nach 30 Sek. tropfenweise	3 Min.	1ccm
E	8.000	„	23 „	„	„	Reaktionslos	—	—
C	4.000	„	8 „	Nüchtern	Hundegalle 10 ccm	Reaktionslos	—	—
D	12.000	ohne	16 „	Kontin.	„	Nach 45 Sek. tropweise. Nach 3 Min. wieder 1 gtt.	—	—

Einführung in den Verdauungskanal von cholsauren Salzen nachgewiesen (*Schiff*, *Rosenberg*, *Okada*.). *Rost* spritzte verschiedene cholsaure Salze in das Duodenum ein, doch konnte er keine Gallenausscheidung beobachten.

Ich spritzte die Galle von operierten Hunden in das Duodenum anderer Hunde, direkt nach der Entnahme ein, doch war, ausser der Ausscheidung von einem Tropfen Galle bei einem cholecystektomierten Hunde, keinerlei Veränderung zu beobachten.

Ferner riefen 2 % iges Natrium bicarbonicum, salicylsaures Natrium und 3 % ige Traubenzuckerlösung in keinem Falle Gallenausscheidung hervor. Durch eine 10 % ige Lösung von Magnesiumsulfat wurde zeitweise Gallenausscheidung hervorgerufen, doch war die Wirkung unsicher.

Fassen wir die bisherigen Ergebnisse kurz zusammen, so ergibt sich das folgende:

1) Bei Hunden tritt im Hungerzustande ausser der Leertätigkeit keine Gallenausscheidung in Erscheinung.

2) Nach Entfernung der Gallenblase tritt Inkontinenz der Gallenausscheidung im Hungerzustand ein. Von diesem Inkontinenzzustand erholt sich das Tier allmählich und nach 2—7 Wochen ist die Kontinenz völlig wiederhergestellt.

3) Pepton, Fleischextrakt und Milch sind stark Cholagoga.

4) Salzsäure, Essigsäure und Milchsäure befördern die rereflektorische Ausscheidung der Galle in das Duodenum und gleichzeitig auch die Gallensekretion der Leberzellen und die Pankreassaftsekretion.

5) Olivenöl und medizinische Seife rufen reflektorische Ausscheidung von Galle hervor, doch ist ihre Wirkung unbestimmt. Sie steigern die Pankreassaftsekretion, und fernerhin bewirkt medizinische Seife eine Reizung der Gallensekretion der Leberzellen.

6) Diastase, Pepsin, Pankreatin und Galle rufen zeitweise Gallenausscheidung hervor, doch ist ihre Wirkung sehr schwach und unbestimmt. Pepsin zeigt eine etwas stärkere Wirkung gegenüber den übrigen Fermenten.

7) Die cholagoge Wirkung von Magnesiumsulfat ist unbestimmt, obwohl sie bei meinen Versuchen eine solche Wirkung zeigte. Natrium bicarbonicum, Salicylsäure und Traubenzucker haben keinen Einfluss auf die Gallenausscheidung.

8) Die an den cholecystektomierten Hunden erhaltenen Resultate sind den oben mitgeteilten fast gleich, nur in dem

Falle unvollständiger Kontinenz zeigte sich durch schwache Duodenalschleimhautreizung mehr oder weniger starke Gallenausscheidung.

II. Experiment.

Einfluss verschiedener Arzneimittel auf die reflektorische Gallenausscheidung.

Ueber den Einfluss verschiedener Arzneimittel auf die Gallenabsonderung haben bereits mehrere Forscher wie *Ratherford*, *Vignal* und *Dood*, *Prevost* und *Binet*, *Babkin*, *Albertonie* und *Bàrberà*, *Okada* und *Neubauer* u. A. m. berichtet. Die Ergebnisse der Experimente genannter Autoren waren mehr oder weniger von einander abweichende, doch kann man sie kurz dahin zusammenfassen, dass Pilocarpin und Nicotin auf die Gallensekretion der Leberzellen keinen oder nur in geringem Masse eine vermehrenden Einfluss haben, Atropin sie mehr oder weniger vermindert oder ganz wirkungslos bleibt und Adrenalin den Umfang der Gallensekretion herabsetzt. *Langley* beobachtete nach intravenöser Injektion von Adrenalin eine Vermehrung der Gallenausscheidung, wenn auch gleich nach der Applikation zunächst eine Verminderung eintrat. Die Ursache für die anfängliche Verminderung sah er in einer, durch die Adrenalin-Wirkung bedingten Erschlaffung der Gallenblase. *Bainbridge* und *Dale* machten an Hunden ihre Versuche über den Einfluss der intravenösen Injektion von Arzneimitteln auf die Gallenblasenkontraktion. Aus diesen Versuchen ging hervor, dass Pilocarpin nicht direkt auf die Gallenblasenbewegung wirkt, doch steigert es den Innendruck des Gallenweges durch Leberanschwellung. Atropin wirkt auf die Gallenblase erschlaffend und Adrenalin ebenso auf die Muskulatur der Gallenblasenwand, doch ist die Veränderung des Innendruckes bei der physiologischen Lage unbestimmt, da der Blutdruck der Leber und der Gallenblase selbst stieg. Nikotin bewirkte, ebenso wie Adrenalin eine Tonuserschlaffung. *Lieb* und *Mc. Whorter* erhielten an der exstirpierten Gallenblase das gleiche Resultat, doch fanden sie, dass Pilocarpin den Tonus der exstirpierten Gallenblase verstärkte. *Reach* stellte an Meerschweinchen Versuche über Arzneiwirkung auf den Sphinkter Oddi an. Nach ihm lässt Papaverin, Nikotin und Scopolamin den Sphinkter erschlaffen, dagegen Morphin, Pantopon, Pilokarpin, Atropin, Adrenalin und Coffeinum citricum seinen Tonus verstärken oder ihn in krampfhafte Kontraktion versetzen. Physostigmin und Amylnitrit haben unsichere oder garkeine Wirkung. *Inouye* beobachtete nach subkutaner Injektion von Pilocarpin an Menschen Gallenausfluss.

Alle obenerwähnten Experimente wurden aber unter Narkose oder sonst abnormen Verhältnissen vorgenommen, sodass man auf den Gedanken kommen muss, dass bei dieser Gallensekretion ausser der Arzneiwirkung auch andere Faktoren eine Rolle gespielt haben. Bei meinen Fxperimenten, die im Prinzip denen in der ersten Versuchsreihe glichen, d. h. bei denen ich die Veränderung der Gallenausscheidung nach subkutaner Injektion oder Einführung in das Duodenum verschiedener Arzneimittel bei Duodenalfistelhunden beobachtete, untersuchte ich gleichzeitig auch vergleichsweise die reflektorische Ausscheidung der Galle nach Peptoninjektion. Zu diesem Versuche dienten mir 8 Hunde mit gesunder Gallenblase und 5 cholecystektomierte Hunde.

1) Gifte, die den N. vagus angreifen.

Pilocarpin: Pilocarpinum hydrochloricum wurde in 0.1 oder 1.0%iger Lösung in Mengen von 0.2—4.0 mg. pro kg. Körpergew. subkutan injiziert oder 2.0—5.0 mg. pro kg. in das Duodenum eingeführt. Drei bis fünf Minuten nach der Injektion traten Vergiftungserscheinungen auf. Nach der Applikation floss die Galle zehn Minuten lang nicht aus, bei den Hunden, bei denen durch Exstirpation der Gallenblase Inkontinenz eingetreten war, hörte das Tröpfeln der Galle sofort auf. Bei dem grössten Teile der Hunde mit gesunder Gallenblase trat 10 Min. nach der Applikation eine dunkelgelbe zähe Galle schussweise oder in schnellen Tropfen aus und zwar hielt diese Ausscheidung 1—5 Minuten an. Zeitweise bemerkte ich wiederholte Ausscheidung, wie bei Hund B und P, bei denen die Pause zwischen der 1. und 2. Auusscheidung von 10—15 Minuten dauerte. Für gewöhnlich tritt eine solche spontane Ausscheidung bei cholecystektomierten Hunden auf. Die reflektorische Ausscheidung, die sonst nach einer Peptoneinspritzung zu erwarten ist, trat nach der Pilokarpininjektion nicht ein; doch floss darauf nach 10 Minuten in einigen, in allen Fällen nach 30 Minuten die Galle schuss-oder tropfenweise aus. Diese Erscheinung tritt aber nur bei Hunden mit gesunder Gallenblase ein, bei cholecystektomierten Hunden bleibt die Peptoneinführung dann ohne jede Wirkung, ausnahmsweise nur wurden 2—3 Tropfen ausgeschieden. Bei solchen Tieren, bei denen Nervengifte wie Nicotin, Adrenalin oder Atropin 30—50 Minuten vor der Pilocarpinapplikation injiziert worden war, fiel die Reaktion auf reflektorische Ausscheidung durch Peptoninjektion meistens positiv aus und die spontane Ausscheidung fiel positiv aus bei Nikotin, negativ dagegen bei Adrenalin-und Atropininjektion. Wenn man 25—35 Minuten nach der Pilocarpininjektion Atropin applizierte, so trat in der Hälfte der Fälle Gallenausscheidung ein, in der andern Hälfte nicht. Das wird warscheinlich auf den Füllungsgrad der Gallenblase zurückzuführen sein. Unterschiede in der Pilocarpindosierung zeigen keinerlei Unterschied in der Wirkungsweise, sondern nur im Wirkungsgrad. Pilocarpin verstärkt die Kontraktion der Gallenwege und des Sphinkters an der Mündungsstelle des Gallenwegs in das Duodenum gleichzeitig, unabhängig von der Dosierung und so kann also die Galle, da die Erhöhung das Innendrucks des Gallenwegs eine grössere ist als die Verstärkung des Sphinktertonus, nach 10 Minuten in das Duodenum ausgeschieden werden. Zehn bis dreissig Minuten nach dieser Ausscheidung kam immer reflektorische Ausscheidung der Galle nach Peptoninjektion in Erscheinung. Es lässt sich nicht mit Sicherheit behaupten, ob es sich hier um eine reflektorische Sphinktererschlaffung handelt oder nicht.

Tabelle VII.

Hund	Körpergwt. in Kg.	Gallenblase.	Gallen-ausfluss	Eingeführte Lösung	Injektion	Erfolg (über 10 gtt. per Min.) ⧻ schussweise ⧺ tropfenweise	Durch Pepton (P) od. Salzsäure (S) reflektor. Ausscheidung.			Andere Mittel vor od. nach Pilocarpininjektion.
B	21.000	mit	Kontin.	Pilocarpin 1% 4ccm	In Duoden.	Nach 11 Min ⧺ „ 20 „ ⧻	Nach 5 Min. P 10ccm „ 18 „ P „	 Nach 1 Min.	— ⧻	Nach 25 Min. Atropininjektion „ 2 Min. 30 Sek. ⧻
M	30.000	„	„	„ 6 „	dto.	„ 2 „ ⧻	„ 6 „ P „ „ 25 „ P „	 „ 4 „	— ⧻	—
I	4.700	„	„	„ 2 „	dto.	„ 12 „ ⧻	„ 24 „ P „ „ 35 „ P „	„ 1 „ „ 30 Sek.	⧻ ⧺	—
I	„	„	„	„ 2 „	dto.	„ 10 „ + „ 45 „ ⧺	„ 30 Min. P „	„ 15 „	⧻	—
I	„	„	„	„ 2 „	Subkut.	—	„ 5 „ P „		—	„ 25 Min. Atropin inj.
J	27.000	„	„	„ 5 „	dto.	„ 11 „ ⧻	„ 5 „ P „		—	—
P	24.000	„	„	„ 3.5 „	dto.	„ 10 „ ⧻ „ 35 „ ⧺	—		—	—
O	12.800	„	Inkontin. (in Verdauung)	„ 2 „	dto.	—	„ 30 „ P „		—	—
O	„	„	Kontin.	„ 0.5 „	dto.	„ 20 „ ⧺	„ 30 „ P „	Nach 1 Min.	⧻	—
M	30.000	„	„	„ 6 „	In Duoden.	—	„ 10 „ P „	„ 1 „	⧻	Vor 45 Min. Nicotininj.
P	24.000	„	„	„ 1.0 „	Subkut.	„ 6.0 „ ⧻ „ 30 „ +	„ 40 „ P „		—	Vor 40 Min. Nicotininj.
O	12.800	„	„	„ 0.3 „	dto.	„ 5 „ ⧺	—		—	Vor 25 Min. Nicotininj. Nach 35 Min. Atropin. Nach 15 Min. ⧻
I	4.700	„	„	„ 1.0 „	dto.	—	„ 30 „ P „ „ 35 Min. S „	Nach 50 Sek. „ 20 Sek.	⧺ ⧺	Vor 50 Min. Adrenalin.
I	„	„	„	„ 1.0 „	dto.	—	„ 30 „ P „		—	„ 45 „ Atropin (1ccm)
I	„	„	„	„ 3 „	dto.	—	„ 30 „ P „ „ 60 „ P „	 „ 4 Min.	— ⧻	„ 50 „ Scopolamin (1ccm)
H	18.000	ohne	Inkontin.	„ 4 „	In Duoden.	Nach 4 Min. bis 10 Min. Stillstand Nach 25 Min. ⧻	„ 18 „ P „		—	Nach Atropin —
L	12.000	„	Kontin.	„ 2 „	Subkut.	—	„ 30 Min. P „ „ 40 „ P „		— —	—
N	7.000	„	Inkontin.	„ 1 „	dto.	Bis nach 7 Min. Stillstand —	„ 25 „ P „	„ 1 Min.	+	—
L	12.000	„	„	„ 3 „	dto.	Bald danach Stillstand	„ 10 „ P „	„ 1 „ 10 Sek.	⧺	Vor 40 Min. Adrenalin.
N	7.000	„	„	„ 2 „	In Duoden.	Verminderg d. Gallentropfens Nach 10 Min. Wiederherstellung.	—		—	„ 20 „ Atropin
M	30.000	mit	Kontin.	Eselin 1% 3 „	Subkut.	Nach 10 Min. ⧻	„ 25 „ P „		—	—
O	12.800	„	„	„ 0.4 „	dto.	—	„ 30 „ P „		—	—
N	7.000	ohne	„	„ 0.3 „	dto.	—	„ 35 „ P „		—	—

Bei cholecystektomierten Hunden tritt nie eine Vermehrung der Gallenabsonderung durch Pilocarpininjektion ein.

Physostigmin: Durch dreimalige Injektion von Physostigminum salicylicum erhielt ich folgende Resultate. Nach Injektion einer mittelstarken Dosis (1 mg. pro kg.) wurde wie bei Pilocarpin die Galle nach ca. 10 Minuten ausgeschieden, bei kleinerer Dosis (0.3—0.4 mg pro kg.) aber tritt eine solche Reaktion nie ein. Peptoneinführung 25—30 Minuten nach der Physostigmininjektion blieb reaktionslos.

Physostigmin: Durch dreimalige Injektion von Physostigminum salicylicum erhielt ich folgende Resultate. Nach Injektion einer mittelstarken Dosis (1 mg. pro. kg.) wurde wie bei Pilocarpin die Galle nach ca. 10 Minuten ausgeschieden, bei kleinerer Dosis (0.3—0.4 mg. pro. kg.) aber tritt eine solche Reaktion nie ein. Peptoneinführung 25—30 Minuten nach der Physostigmininjektion blieb reaktionslos.

Atropin: Atropinum sulfuricum wurde in 0.1 % iger Lösung in Mengen von 0.03—0.4 mg. pro. kg. subkutan injiziert oder die doppelte Dosis in das Duodenum eingeführt. Bei Fistelhunden mit gesunder Gallenblase konnte ich in 9 unter 13 Fällen keine Gallenausscheidung beobachten, bei den Tieren, die sich im Verdauungszustand befanden und bei denen vor der Applikation die Galle austräufelte, zeigte sich keinerlei Veränderung oder nur eine Verminderung der Tropfenzahl. Uebrigens addierte ich die Fälle, in denen innerhalb 1—2 Minuten nach Applikation des Atropins Gallenträufelung eintrat, zu den Fällen, in denen keine Ausscheidung eintrat, da ich annehme, dass hier diese Erscheinung durch Wirkung des schwefelsauren Salzes auf die Duodenalschleimhaut hervorgerufen wurde und trennte also diese Fälle von denen, in denen ein Lähmungseinfluss durch Atropin angenommen werden muss. In diesen anderen 4 Fällen trat die Galle tropfen-oder schussweise innerhalb drei bis zehn Minuten nach der Applikation in das Duodenum aus. Die Farbe der zuerst ausgeschiedenen Galle ist dunkelgelb, doch wird sie bald hellgelb und klar. Das Träufeln hielt ein bis zwei Stunden an. Bei Applikation von Pepton 5—60 Minuten nach der Einverleibung des Atropins zeigte sich nur in 3 von 9 Fällen eine reflektorische Ausscheidung. Bei zwei von den drei positiven Fällen traten, weil der Zeitraum zwischen Atropin-und Pepton-Applikation zu kurz war, keine von den üblichen Vergiftungserscheinungen ein. Im Gegensatz hierzu stehen die an den cholecystektomierten Hunden erhaltenen Resultate. In 6 von 8 Versuchsfällen trat innerhalb 7—15 Minuten nach der Injektion die Galle in schnellaufeinanderfolgenden Tropfen oder schussweise aus und dauerte dieser Zustand der Inkontinenz über eine Stunde an. Bei den anderen beiden Fällen, bei

Tabelle

Hund	Körpergwt. in Kg.	Gallenblase	Gallenausfluss	Eingeführte Lösung	Injektion	Erfolg +++ schussweise ++ über 10 gtt. per Min. + unter 10 gtt. per Min.	Durc[...] r[...]
B	21.000	mit	Kontin. (Nüchtern)	Atropin 0.1% 4ccm	Ins Duoden.	—	Nach 10[...]
I	4.700	„	dto.	„ 2 „	dto.	Nach 1. Min. 20 Sek.	„ 5[...] „ 10[...]
I	„	„	dto.	„ 1 „	Subkutan	— —	„ 15[...] „ 20[...]
I	„	„	dto.	„ 2 „	dto.	— —	„ 5[...] „ 50[...]
M	30.000	„	dto.	„ 5 „	Ins Duoden.	— —	„ 15[...]
M	„	„	dto.	„ 5 „	Subkut.	— —	„ 5[...] „ 45[...]
O	12.800	„	Inkontin. (in Verdauung)	„ 3 „	dto.	Nach 4 Min. ++	„ 40[...]
O	„	„	Kontin. (Nüchtern)	„ 2 „	dto.	— —	„ 15[...] „ 25[...]
P	24.000	„	dto.	„ 4 „	dto.	Nach 3 Min. ++ Dauer 45 m.	
Q	10.000	„	dto.	„ 0.5 „	dto.	— —	„ 20[...] „ 30[...]
Q	10.000	„	Inkontin. (Pepton-einführg.)	„ 0.3 „	dto.	Allmähl. Verminder. — —	
R	17.000	„	Inkontin (in Verdauung)	„ 1 „	dto.	Keine Verändrg. 12-13 gtt. in 1 Min.	„ 20[...] „ 30[...]
O	12.800	„	Kontin.	„ 4 „	dto.	Nach 10 Min. +++	
P	24.000	„	dto.	„ 1.5 „	dto.	„ 5 „ +++	
E	8.000	ohne	dto.	„ 1 „	dto.	„ 5 „ + „ 15 „ ++	„ 45[...]
L	12.000	„	Inkontin.	„ 3 „	Ins Duoden.	10 Min. lang Stillstand, dann wiederhergestellt.	
L	12.000	„	Kontin.	„ 2 „	Subkut.	Nach 7 Min. ++	„ 15[...]
N	7.000	„	dto.	„ 1 „	dto.	„ 7 „ +++ (Dauer über 40M.)	
N	7.000	„	dto.	„ 0.3 „	dto.	Nach 15 Min. +++	
N	7.000	„	Inkontin.	„ 1.5 „	dto.	„ 10 „ ++	
D	12.000	„	Kontin.	„ 2 „	Ins Duoden.	— —	Nach 5[...] „ 20[...]
E	8.800	„	dto.	„ 1 „	Subkut.	„ 8 „ +	
I	4.700	mit	dto.	Scopolamin 0.001% 5ccm	dto.	— —	„ 20[...]
M	30.000	„	dto.	„	dto.	— —	„ 40[...]
I	4.700	„	dto.	0.1% 1ccm	dto.	— —	„ 35[...]
O	12.800	„	Inkontin.	„ 0.5 „	dto.	Nach 10 Min ++	„ 35[...]
O	12.800	ohne	Kontin.	„ 0.5 „	dto.	— —	
L	12.000	„	dto.	„ 1 „	dto.	— —	„ 30[...]
N	7.000	„	Inkontin.	„ 0.4 „	dto.	„ 3 „ ++	„ 30[...]
N	7.000	„	dto.	„ 0.5 „	dto.	„ 5 „ ++	

denen ich das Atropin in das Duodenum einführte, ist das Ausbleiben der Reaktion wahrscheinlich auf mangelhafte Wirkung des Atropins zurückzuführen. Bei Reizung der Duodenalschleimhaut dieser Hunde durch Pepton 15—45 Minuten nach der Atropin-Applikation war die Reaktion dieselbe wie bei den Tieren mit gesunder Gallenblase. Anscheinend wird also bei cholecystektomierten Hunden durch das Atropin die Gallensekretion der Leberzellen vermehrt oder eine Erschlaffung des Sphinkter Oddi bewirkt. Im Gegensatz dazu steht der Befund bei Hunden mit gesunder Gallenblase. Auch bei den cholecystektomierten Fällen lässt sich eine Erschlaffung des Sphinkter Oddi nicht negieren, weil die Oeffnung der Papilla Vateri bei erschlafftem Sphinkter Oddi nicht makroskopisch nachweisbar ist und weil, wie wir schon wie oben bei dem Versuch an dem in der Narkose laparotomierten Tiere gesehen haben, ein bestimmter Druck zur Ausscheidung des Inhalts der Gallenwege nötig ist. Daher tritt in den Fällen, in denen durch Blasenerschlaffung oder Gallensekretionsverminderung der Innendruck der Gallenwege nicht gesteigert wurde, keine Gallenausscheidung ein. Auch nach den Beobachtungen anderer Autoren soll ja die Gallensekretion durch Atropin nicht vermehrt werden, es ist also als höchstwahrscheinlich anzunehmen, dass Atropin auf Gallenblase und Sphinkter gleichzeitig erschlaffend wirkt. Ich komme hierauf weiter unten noch einmal zurück.

Scopolamin: Ich injizierte eine Lösung von Scopolaminum hydrobromicum in einem Verhältnis von 0.002 bis 0.2 mg pro kg. sukkutan; die Injektion von so geringen Mengen wie 0.002-0.01 mg. pro kg hat keinen Einfluss auf die Gallenausscheidung. Bei Applikation von über 0.04 mg. sind die Resultate fast gleich denen bei der Atropinapplikation, auch ist ein Unterschied in der Gallenausscheidung bei den Tieren mit gesunder Gallenblase und den cholecystektomierten zu beobachten.

2) Arzneimittel, die den Nervus sympathicus angreifen.

Adrenalin: Ich injizierte eine 1/10%ige Lösung von Adrenalin chloricum (Sankyo) in Menge von 0.03 bis 0.2mg pro kg. subkutan oder intravenös oder aber ich führte Menge von 0.02 bis 0.4 mg pro kg in das Duodenum ein. Der Erfolg ähnelte dem bei der Atropin-Applikation, doch ist hier der Unterschied zwischen den cholecystektomierten und den Tieren mit gesunder Gallenblase nicht so scharf. Bei Adrenalininjektion reagierte die Hälfte der Fälle positiv, d. h. es trat deutliche Gallenausscheidung ein und die andere Hälfte war negativ, dabei ein nur unwesentlicher Unterschied zwischen den cholecystektomierten und den Tieren mit gesunder Gallenblase

Tabelle IX.

Hund	Körpergewt. in Kg.	Gallenblase	Gallenausfluss	0.1% Adrenalin	Injektion	Erfolg +++ schussweise ++ über 10 gtt per Min. + unt. 10 gtt per Min.	Durch Pepton (P) od. Salzsäure (S) reflektorische Ausscheidung.		Andere Mittel.
I	4.700	mit	Kontin. (Nüchtern)	1ccm	Ins Duodenum	—	Nach 3 Min. P „ 25 Min. P	Nach 30 Sek. +++ „ 1 Min. ++ (Inkontin).	—
I	4.7co	„	dto.	2 „	dto.	—	Nach 7 Min. P „ 40 Min. P	„ 45 Sek. ++ „ 40 Sek. +++	—
J	27.000	„	dto.	2 „	dto.	Nach 1 Min. 20 Sek ++	„ 10 „ S	„ 3 Min. +	—
J	27.coo	„	dto.	1.5 „	dto.	—	„ 5 „ P „ 15 „ S	— „ 13 „ +++	—
J	27.000	„	dto.	1.5 „	dto.	—	„ 3 „ P „ 30 „ P	„ 3 „ +++ „ 4 „ ++	—
M	30.oco	„	dto.	4 „	dto.	—	„ 17 „ P	„ 3 „ +++	—
I	4.7co	„	dto.	1 „	Introvenös	—	„ 30 „ P	—	Nach 50 Min. Pilocarpin „ 5c „ ++
I	4.700	„	dto.	1 „	Introvenös	—	„ 20 „ P „ 30 „ P	„ 1 „ + „ 2 „ ++	—
M	30.cco	„	dto.	3 „	Subkutan	Nach 20 Sek. ++ (Inkont)	—		—
O	12.8co	„	dto.	0.5 „	dto.	„ 4 Min. ++ (Inkont)	—		—
O	12.800	„	dto.	0.3 „	dto.	„ 4 „ ++ „ 30 „ ++	—		—
O	12.800	„	Inkontin. (in Verdauung)	2 „	dto.	—	„ 30 „ P	„ 30 Sek. +++	—
P	24.cco	„	Kontin. (Nüchtern)	0.5 „	dto.	—	—		Nach 30 Min. Scopolamin. „ 10 Min. ++
P	24.cco	„	Inkontin. (in Verdauung)	3 „	dto.	Nach 7 „ +++	—		—
Q	10.cco	„	Kontin.	1.3 „	dto.	—	„ 30 Min. P	„ 2 Min. +	—
R	17.cco	„	dto.	2 „	dto.	„ 20 Sek. ++ (Inkont.)	„ 55 „ P	—	—
H	22.000	ohne	Inkont.	0.5 „	Ins Duodenum	Nach 1 Min. Tropfenvermehrg	—		—
L	12.000	„	Kontin.	5 „	dto.	—	„ 5 „ P	„ 30 Sek. +++ (Inkontin.)	Nach 40 Min. Pilocarpin „ 70 Sek. ++
L	12.000	„	dto.	2 „	Subkutan	Nach 40 Min. +++	—		—
N	7.000	„	dto.	0.3 „	dto.	„ 2 „ +++ (Inkont.)	—		Nach 25 Min. Atropin „ 10 Min. +++
N	7.000	„	dto.	1 „	dto.	„ 40 „ ++ (Inkont)	Nach 50 Min. P	+	—

bestand. Bei den Tieren mit gesunder Gallenblase waren die Fälle, in denen keine Gallenausscheidung eintrat etwas häufiger als bei den cholecystektomierten, nämlich in 7 von 12 Fällen, dagegen bei den cholecystektomierten Hunden das Verhältnis (nämlich 2 von 5 Fällen) ein umgekehrtes war. Die Gallenausscheidung nach Adrenalininjektion dauerte in der Mehrzahl der Fälle eine halbe Stunde an. Die Adrenalinwirkung ist jedoch nur flüchtig, ich sonderte deshalb den Hund L, bei dem die Gallenausscheidung erst 40 Minuten nach der Adrenalininjektion eintrat, aus, unter der Annahme, dass es sich hier nicht um eine direkte Wirkung des Adrenalins gehandelt hat. In fast allen Fällen beobachtete ich reflektorische Ausscheidung nach Peptoninjektion. Auch nach Salzsäure—Applikation kam reflektorische Gallenausscheidung zur Beobachtung, und zwar trat die Salzsäurewirkung auch dann zutage, wenn durch Pepton eine reflektorische Ausscheidung nicht bewirkt worden war. Hier besteht also eine von dem Atropin verschiedene Wirkung. Uebrigens trat fast immer binnen zehn Minuten Gallenausscheidung ein, wenn man 25—50 Minuten nach der Adrenalinapplikation Pilocarpin, Atropin oder Scopolamin injizierte.

Das Verhalten des Gallenwegs und des Sphinktermuskels ist bei der Adrenalin-Injektion vermutlich dasselbe wie bei der Atropin-Injektion. Der Unterschied in der Wirkung der beiden Mittel besteht wahrscheinlich in ihrer verschiedenen Wirkung auf den Blutdruck, wozu ferner die *aktive Reizwirkung des Adrenalins* zu berücksichtigen ist. Vergleicht man die Erscheinungen der reflektorischen Ausscheidung nach Anwendung des Atropin einerseits und des Adrenalins andererseits, so wird man folgendes finden: Die reflektorische Gallenblasenkontraktion und gleichzeitige Erschlaffung des Sphinktermuskels im normalen Zustande, hervorgerufen durch Reizung der Duodenalschleimhaut, verlieren bei Vaguslähmung ihre Funktion gleichzeitig oder auch nur eine von ihnen, gewinnen diese Funktion wieder, wenn der N. sympathicus gereizt wird.

Nicotin: Ich injizierte 0.4—8.0 mg. pro kg. subkutan oder führte es in das Duodenum ein. Nach Injektion einer mittleren Dosis trat innerhalb 3—20 Minuten Gallenausscheidung ein und dauerte eine bis zu mehreren Minuten fort. Bei Injektion einer grossen Dosis über 3 mg. trat jedoch nie Gallenausscheidung ein. Eine reflektorische Ausscheidung durch nachfolgende Applikation von Pepton trat innerhalb 20 Minuten nicht ein; nach 30 Minuten noch war die Wirkung des Peptons unsicher und erst nach 50 Minuten reagierte sie sicher und in allen Fällen. Durch Pilocarpin-oder Physostigmin-Injektion 25—45 Minuten nach der Nicotininjektion beobachtete ich in

mehreren Fällen 5—12 Minuten nach der Injektion Gallenausscheidung. Durch Atropininjektion wurde das entgegengesetzte Resultat erzielt. Es ist aber bemerkenswert, dass durch Atropininjektion Gallenausscheidung hervorgerufen wird, wenn das Atropin nicht direkt nach dem Nicotin, sondern erst nach einer dazwischenliegenden Pilocarpin-Applikation, injiziert wird.

Tabelle X.

Hund.	Körpergwt. in. Kg.	Gallenblase	Gallenausfluss.	2 % Nicotin.	Injektion	Erfolg. ⧻ schussweise ⧺ tropfenweise +	Durch Pepton (P) reflektorische Ausscherdg.	Injektion d. anderen Mittel.
I	4.700	mit	Kontin. (Nüchtern)	2ccm	Ins Duodenum	— —	Nach 15 Min. P–	Nach 45 Min. P „ 12 „ ⧻P⧺
M	30.000	„	dto.	6 „	dto.	— —	„ 30 „ P–	„ 45 „ P „ 12 „ +P+
I	4.700	„	dto.	2 „	Subkutan	— —	„ 15 „ P– „ 45 „ P–	/
M	30.000	„	dto.	4 „	dto.	— —	„ 15 „ P–	„ 35 „ Atropin
P	24.000	„	dto.	1.5 „	dto.	Nach 5 Min. ⧺ „ 15 „ ⧻	/	„ 40 „ P „ 6 „ ⧻P –
O	12.800	„	Inkontin (in Verdauung)	1.5 „	dto.	„ 1 „ lang Stillstand. Nach 10 Min. +	„ 17 „ P–	„ 30 „ Atropin – P –
Q	10.000	„	Kontin. (Nüchtern)	0.3 „	dto.	„ 3 „ ⧺ (Inkontin.)	„ 70 „ P „ 50 Sek. +	„ 1.5 Std. Atropin Tropfen vermindert.
O	12.800	„	dto.	0.5 „	dto.	Nach 10 Min. + „ 20 „ +	/	Nach 30 Min. P. „ 20 „ ⧺ P ⧻
O	12.800	„	dto.	0.3 „	dto.	„ 5 „ + „ 35 „ ⧺	/	„ 25 „ P „ 5 „ ⧺ „ 1 Std. Atropin „ 15 Min. ⧻
P	24.000	„	dto.	0.5 „	dto.	— –	„ 75 Min. P „ 1 „ 30 Sek. ⧻	„ 80 „ P – „ 1 Std. 45 Min. Atropin „ 10 Min. ⧻
L	12.000	ohne	dto.	2 „	Ins Duodenum	„ 20 „ ⧻ „ 60 „ ⧺	„ 7 „ P– „ 80 „ P– „ 4 „ –	/
N	7.000	„	dto.	1 „	Subkut.	— –	/	„ 20 „ Atropin – P –
N	7.000	„	dto.	0.3 „	dto.	„ 3 „ ⧺ „ 35 „ ⧺	/	„ 40 Min. Eserin „ 65 „ Atropin , 20 „ ⧺
N	7.000	„	dto.	0.2 „	dto.	— –	/	„ 30 „ Atropin „ 8 „ +

Ich führte ferner noch einige Experimente mit Morphin und Cocain aus, da diese Mittel als Anaesthetica bei Cholelichiasis angewendet werden.

Morphin: Nach *Lieb* und *Mc. Whorter* vermindert das Morphin den Tonus bei der überlebenden Gallenblase und *Reach* beobachtete eine Spannung des Sphinktermuskels. Ich führte Morphininjektion bei cholecystektomierten Hunden aus und beobachtete nur in einem von 4 Fällen Gallenausscheidung.

Bei diesem einen positiven Fall trat aber die Ausscheidung schon 1 Minute nach der Injektion ein, sodass diese Wirkung als reflektorische Ausscheidung und nicht als eigentliche Morphinwirkung anzusehen ist. In den anderen drei Fällen zeigte sich nicht nur keine Ausscheidung, sondern es wurde sogar das vorherbestehende Gallenträufeln aufgehoben. Auch eine reflektorische Ausscheidung durch nachfolgende Peptonapplikation war nicht zu beobachten.

Cocain: Ich führte einmal 5%iges Cocainum hydrochloricum in einer Menge von einem 5 mg. pro kg. in das Duodenum ein und bemerkte Aufhebung der Sekretionstätigkeit in Darm und Pankreas, auch hier war die Reaktion auf Pepton negativ, es begann erst 30 Minuten nach der Applikation des Peptons eine geringe Menge Galle auszusickern.

Tabelle XI.

Hund	Körpergewicht in Kg.	Gallenblase.	Gallenausfluss	Eingeführte Lösung.	Injektion.	Erfolg +++ schussweise ++ tropfenweise (über 10 gtt p.m.) + Unter 10 gtt per Min.	Durch Pepton (P) od. Salzsäuse (S) reflekt. Ausscheidung.
H	2.2000	ohne	Inkont.	4% Morphinlös. 4cc.	in Duodenum	Nach 1 Min. +++	/
D	12.000	„	Kontin.	„ 2cc.	Subkutan	— —	45 Min. nach P+ 60 „ P—
N	7.000	„	Inkont.	„	„	Nach 10 Min. Stillstand	/
L	12.000	„	Kontin.	„	„	— —	10 Min. nach P— 20 „ P—
1	4.700	mit	Kontin.	5% Cocainlös. 5cc.	in Duodenum	Anfangs Stillstand Nach 30 Min. +	2 Min. nach P— 10 „ P—

Zusammenfassend lässt sich von den Ergebnissen meiner Experimente das folgende sagen:

1) Nach Pilocarpininjektion tritt nach 10 Minuten starke Gallenausscheidung, welche innerhalb zehn Minuten ganz aufhört. Reflektorische Ausscheidung nach Pepton nach der Pilocarpininjektion nicht zu beobachten. Bei cholecystektomierten Hunden tritt keine Gallenausscheidung ein, auch durch nachfolgende Peptoninjektion nicht. Auf Atropininjektion nach Pilocarpin reagierte die Hälfte der Fälle positiv mit Gallenausscheidung.

2) Physostigmin in mittlerer Dosis hat denselben Erfolg wie Pilocarpin.

3) Nach Atropin-und Scopolamin-Injektion trat bei über der Hälfte der Fälle keine Gallenausscheidung ein, auch

zeigte sich bei der Mehrzahl der Fälle keine reflektorische Ausscheidung nach Peptonapplikation. Bei cholecystektomierten Hunden ist das Resultat gerade umgekehrt.

4) Adrenalin wirkt auf die Gallenausscheidung fast ebenso wie das Atropin, doch sind hier die Unterschiede bei den Tieren mit gesunder Gallenblase und den cholecystektomierten Tieren nicht so gross wie bei Atropin, auch dauerte, wenn Galle ausgeschieden wurde, die Ausscheidung über 30 Minuten an. Durch nachfolgende Pepton oder Salzsäure-Applikation trat in fast allen Fällen Gallenausscheidung ein.

5) Durch Nicotin in kleiner Dosis wird Gallenausscheidung herbeigeführt, durch grosse Dosierung dagegen nicht. Durch nachfolgende Pepton applikation trat innerhalb 20 Minuten keine reflektorische Ausscheidung ein, sondern erst nach 30 Minuten. Bei dieser Injektion besteht kein Unterschied in der Wirkung auf die Tiere mit oder ohne Gallenblase. Nach Nicotininjektion beobachtete ich zeitweise Gallenausscheidung auf Pilocarpininjektion, dagegen nicht nach Atropin.

6) Morphin stört die Gallenausscheidung durch Sphinkterkontraktion, auch tritt hier keine Gallenausscheidung auf nachfolgende Peptonapplikation ein.

III. Versuch.

Ueber die Funktion des *Oddi*'schen Sphinkters.

Von dem Einflusse, den die verschiedenen Nervengifte auf ihn ausübten, können wir auf die Funktionsweise des Sphinkter *Oddi* wichtige Schlüsse ziehen, doch sind diese Resultate keine exakten, denn die Veränderungen in anderen Teilen des Gallenweges und der Einfluss durch die Lebersekretion ist gross. Ich will deshalb die in den bisherigen Versuchen erhaltenen Ergebnisse durch weitere Experimente befestigen.

Aus den Experimenten von *Oddi*, *Clairmont* und *Haberer* und von *Rost*, ebenso wie aus den von mir w. o. mitgeteilten geht hervor, dass die Duct. choledochus und hepatici nach der Cholecystektomie sich erweitern und die Ursache dieser Erweiterung ist fraglos auf die konstante Spannung des Schliessmuskels an der Mündungsstelle im Duodenum zurückzuführen, durch den ein unnötiger Gallenabfluss verhindert werden soll. Indessen könnte das Vorhandensein eines Schliessmuskels, der einen solchen Tonus hält, bestritten werden. *Courvoisier* und *Bubenhofer* behaupteten, dass der Schliessmuskel an der Papilla Vateri beim Menschen nicht vorhanden sei. Nach der Ansicht *Kehr's* hat der Choledochus nur einen elastischen Schluss oder einen Sphinkter, der mit keinerlei physiologischer Funktion ausgestattet ist. Dagegen hat *Oddi* (1887) beim Menschen und Hund makroskopisch und histologisch nachgewiesen, dass die unterste Stelle des Choledochus von einem Schliessmuskel umgeben ist, der nur geringe Verbindung mit der Muskulatur der Darmwand hat. Diese Feststellung ist dann von *Hendrickson*, *Helly* und *Rost* an Menschen,

Hunden und Kaninchen bestätigt worden. *Mann* stellte vergleichende Versuche an vielerlei Tierarten an und zwar an solchen mit, und solchen ohne Gallenblase, dabei fand er, dass der Schliessmuskel bei den ersteren viel stärker ist als bei den letzteren. Die Spannungskraft entsprach für die ersteren dem Drucke einer Wassersäule von ca. 100 mm und für die letzteren unter 30 mm; die Funktion des Schliessmuskels der letzteren ist nicht sichtbar, aber der Schliessmuskel ist vorhanden. Nach allem können wir wohl als sicher festgestellt ansehen, dass ein Schliessmuskel vorhanden ist.

Nun zur Funktion und Innervation der Gallenwege. *Heidenhein* bemerkte bei Versuchen an Hunden, dass durch Reizung des Rückenmarks der Gallenausfluss anfangs vermehrt und dann vermindert wird. Diese Erscheinung ist nach ihm auf eine Kontraktion des ganzen Gallenwegs zurückzuführen, d. h. dass die Kontraktion der Gallenblase den ersten Gallenausfluss bewirkt und wenn der Inhalt ausgedrückt ist, die Kontraktion der intrahepatischen Gallenwege dagegen eine Resistenz gegen die Gallensekretion der Leberzellen schaffen. Nach *Oddi* wird der Schliessmuskel am Choledochus durch die Rückenmarkzentren und die Ganglien, die in der Umgebung der Papilla Vateri vorhanden sind (*Oddi* und *Rociano*) beherrscht und deshalb schliesst er sich bei Reizung beiderseitiger I. Lendenmarknerven und der Centralstumpfe mancher Nerven. *Doyon* beobachtete Kontraktion des ganzen Gallenwegs bei Sympathicusreizung; weiter beobachtete er Erschlaffung des Schliessmuskels und der Gallenblase bei Reizung des Zentralstumpfes des Sympathicus, dagegen Reizung des Zentralstumpfs des Vagus eine Erschlaffung des Schliessmuskels und gleichzeitige Kontraktion der Gallenblase zur Folge hatte. Bei Reizung des peripheren Vagusstumpfs fand er keinerlei Veränderung und so schloss er, dass die motorischen Nerven der Gallenwege im Sympathicus vorhanden sind. *Courtade* und *Guyon* durchschnitten den N. Vagus am Thorax und beobachteten bei Reizung dieses Stumpfes Gallenblasenkontraktion und Schliessmuskelerschlaffung. Da diese Erscheinung durch Atropin nicht gestört wurde, sahen sie in der Vagusreizung die Ursache für die hemmende Wirkung auf den Schliessmuskel. Bei den Experimenten von *Reach* an Meerschweinchen kontrahierte sich der exstirpierte und überlebende Choledochus bei Sauerstoffmangel und Nicotinwirkung, bei dem lebenden Choledochus wurde die Spannkraft des Schliessmuskels durch Einfüllen von Luft oder Flüssigkeit in den Magen erhöht, dagegen aber entspannt wenn der Magen entleert wurde. Er machte weiterhin einige Experimente über die Wirkung von Giften, über die ich schon weiter oben berichtete.

Ausser diesen waren mir leider keine Originale zur Hand, ich kann daher zu den verschiedenen Arbeiten nicht Stellung nehmen; sicher ist, dass wir über die Funktion des betr. Muskels noch sehr im Unklaren sind. Zweifelhaft scheint mir auch die *Reach*'sche Mitteilung nach der der Schliessmuskel durch Wirkung sämtlicher Nervengifte kontrahiert. Das mag auf eine Unvollständigkeit in der Methode zurückzuführen sein.

Zu meinen Versuchen dienten mir Hunde und Kaninchen. Bei dem Versuch handelt es sich darum die Veränderung der Stromgeschwindigkeit von *Tylode*'scher Lösung die unter bestimmtem Drucke durch den Choledochus fliesst, zu messen und so die Funktion des Schliessmuskels zu beobachten. Diese Methode ist von *Doyon* eingeführt und von *Reach* verbessert worden, ich habe sie weiterhin zu vervollständigen getrachtet, bis es mir schliesslich gelang eine Uebertragung auf des Kymographion zu bewerkstelligen.

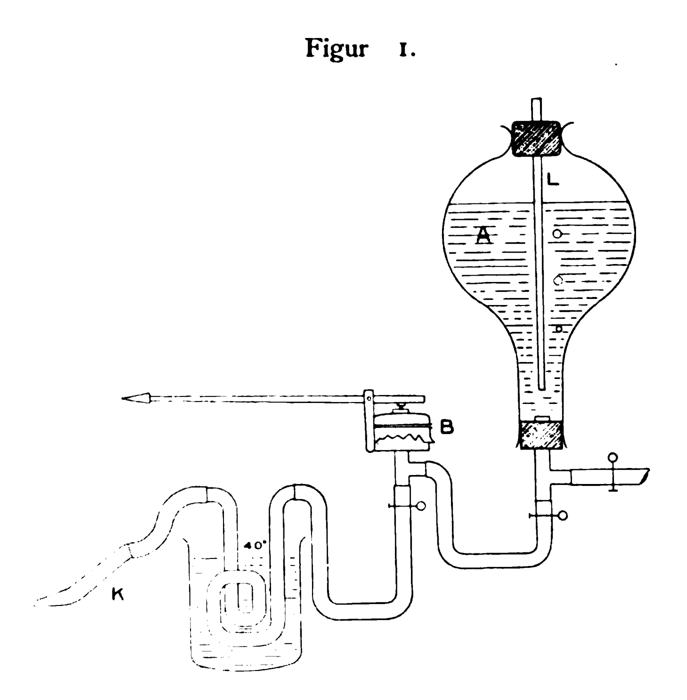
Das Tier wurde in der Rückenlage fixiert und beim Kaninchen ohne Narkose, beim Hunde unter einfacher Morphininjektion oder unter kombinierter Narkose mit Morphium-Chloroform und Aether Laparotomie ausgeführt. Erst isolierte ich dann einen Teil des D. hepaticus, führte eine enge stumpfwinkelige Glaskanüle ein und ligierte an die Hepaticuswände, dann schloss ich den D. cysticus mit einer Ligatur, wobei ich Nerven und Blutgefässe möglichst schonte. Ich habe diese Operation in meiner Arbeit über "Das Resorptionsvermögen der Gallenblase" eingehend beschrieben.

Wenn der Versuch nicht den Zweck hat die reflektorische Bewegung des Schliessmuskels zu erforschen, dann ist es gleichgiltig, ob man die Kanüle ober-oder unterhalb der Bifurkationsstelle des Hepaticus einführt. Hat er aber diesen Zweck, so muss man die Kanüle in den oberen Stumpf des Choledochus einführen, um die Galle nach ausserhalb des Körpers zu leiten. Ferner hat der Mageninhalt einen Einfluss auf die Strömung des Inhalts der Gallenwege. *Reach* hat daher seine Kaninchen vom vorhergehenden Tage an fasten lassen. Das genügt nicht, denn der Kaninchenmagen enthält dann doch immer noch Speisereste. Ich öffnete deshalb den Magen an der vorderen Wand längs der longitudinalen Achse und entnahm vorsichtig den Inhalt; alsdann stellte ich eine Magenfistel mit Gummirohr her, um den Duodenalinhalt, der in den Magen zurückfliesst, nach ausserhalb des Körpers zu leiten. Ausserdem legte ich an einer Stelle, die etwa 5—7mm unterhalb der Papilla Vateri liegt, eine Duodenalfistel mit einem Gummirohr, das die aus dem Choledochus in das Duodenum austretende Flüssigkeit nach ausserhalb des Körpers leitet, weil die Flüssigkeit sonst in dem Darm stagniert und durch Vermehrung des Innendrucks Einfluss auf die Strömung im Choledochus nimmt. Dann wurde die Bauchwand geschlossen und die Operation war zu Ende. Beim Hunde ist diese Operation nicht nötig, es genügt da eine Duodenalfistelanlegung. Meine Methode unterscheidet sich von der *Reach*'schen durch diese zwei Fistelbildungen. Ich nehme an, dass die Unstimmigkeiten in seinen Versuchen auf diesen Mangel zurückzuführen sind. Die Kanüle, die in den D. hepaticus oder in den Choledochus eingeführt worden waren, verband ich mit einer Bürette, die der *Reach*'schen Apparatur gleicht. Diese Bürette ist nach dem Prinzip der *Mariotte*'schen Flasche gebaut und kann willkürlich gehoben und gesenkt werden, wodurch man in der Hand hat, den Wasserdruck in einer bestimmten Höhe auf den Choledochus zu leiten, und gleichzeitig kann man an der Skala die Veränderung in der in das Duodenum ausgeflossenen Flüssigkeitsmenge ablesen. Bei den Versuchen mit lebenden Kaninchen bediente ich mich dieses Apparates, doch ist die Höhe der Wasserschicht in der *Mariotte*'schen Flasche immer verändert und es ist daher der Unterschied des Luftdruckes innerhalb und ausserhalb der Flasche vor dem Eindringen von Luftblasen nicht bestimmt; d. h. wenn die Wasserschicht hoch ist, so ist der Druck-Unterschied gross und tritt langsam ein, wenn dagegen die Wasserschicht niedrig ist, so ist der Unterschied klein und tritt schneller und häufiger ein.

Um diese Schwankungen zu vermeiden, wählte ich eine Flasche von ziemlich grossem Voluminhalt. Weiterhin gelang es mir eine Methode zu finden vermittels deren ich die Bewegungen des Schliessmuskels auf ein Kymographion übertragen kann, ohne die durchgeleitete Flüssigkeitsmenge zu messen. Ich legte zwischen der *Mariotte*'schen Flasche und der Kanüle ein elastisches Manometer (Fig. 1. B) an. Wenn die Flüssigkeit ausfliesst, so wird der Luftdruck in der oberen Schicht in der Flasche (Fig. 1. A) erniedrigt und es tritt als Ausgleich für den inneren und äusseren Druck durch das Luftrohr (Fig. 1. L) eine Luftblase in die Flasche ein. Direkt vor und nach dem Eindringen der Luftblase tritt eine Veränderung des Druckes im ganzen Apparate und die Differenz des Druckes verändert sich je nach der Höhe der Wasserschicht in der Flasche. Man kann also durch Zählen der Luftblasen bei bestimmter Höhe der Wasserschicht die Stromgeschwindigkeit bestimmen. Diese Veränderung des Stromdruckes durch Eindringen der Luftblasen übertrug ich durch das elastische Manometer auf das Kymographion (Figur 1.)

Zu den Versuchen mit diesem Apparate muss man erst die im Choledochus zurückgebliebene Galle durch Verstärkung des Stromdruckes auswaschen, dann reguliert man den Stromdruck und stellt den Versuch auf den geringsten Grad der Ausflussmöglichkeit der Flüssigkeit in das Duodenum ein. Der geringste Grad beträgt 0.1—1.0 ccm pro Min. Die Stromgeschwindigkeit verlangsamt sich gewöhnlich im Anfangsstadium des Versuchs. Das ist auf die Erholung des Tonus des Schliessmuskels zurückzuführen, der durch die Eröffnung durch starken Druck im Anfang erschlafft war. Wenn keine Magen-und Duodenalfistel angelegt werden, stagniert der Strom im Duodenum und bei Kaninchen öffnet sich häufig der Pylorus, sodass sich der Magen durch Rückstrom füllt, auch dadurch kann Stromverlangsamung eintreten.

Figur 1.



Ich beobachtete dann 10—30 Minuten lang den Strom, bestimmte die Ausflussmenge pro Minute und machte dann die Experimente über Kontraktion oder Erschlaffung des Schliessmuskels durch reflektorische, phaımakologische oder elektrische Reizung.

1) Ueber den Tonus des Shinkter Oddi.

Mann mass bei verschiedenen Tieren den Tonus des Sphinkter Oddi, indem er eine Kanüle in den Choledochus einführte und dadurch Eosinlösung fliessen liess. Durchschnittlich entspricht die Tonuskraft einer Wassersäule von 100 mm. bei Tieren mit Gallenblase und nur bei Meerschweinchen zählt man unter 75mm. Bei Tieren, die keine eigentliche Gallenblase haben, beträgt dieser Wert weniger als 30mm. *Archibald* liess unter 180—330mm. Wasserdruck dieses durch den Sphinkter laufen. Bei Einführung von 15%iger Salzsäure in das Duodenum steigerte sich der nötige Druck auf 300—800mm.

Bei meinen, nach der w.o. mitgeteilten Versuchsmethode durchgeführten Versuchen, bei der unter geringstem Druck ein Strom von *Tylode*'scher Lösung in das Duodenum fliesst, betrug dieser Wert bei Kaninchen 70—150 mm, durchschnittlich also 96 mm: und bei Hunden 120—200 mm, durchschnittlich 148 mm. Natürlich können solche Zahlen nicht als absolute Werte gelten, da ich die Messungen einmal in Narkose und dann in Rückenlage des Tieres ausführte; wir müssen also einen gewissen Spielraum für Schwankungen freigeben. Ausserdem war die durchfliessende Lösung *Tylode*'sche Lösung es wird also unter normalen Verhältnissen, in denen die Galle, eine zähe Flüssigkeit durchfliesst der Tonus wohl eine höherer sein. Bei den Versuchen am überlebenden Schliessmuskel, der nach Resektion des untersten Teiles des Choledochus in mit Sauerstoff gesättigte *Tylode*'sche Lösung eingelegt wurde, erhielt ich fast die gleichen Resultate, nämlich für Kaninchen: 60—130 mm, durchschnittlich 91 mm. und für Hunde 130—180 mm, durchschnittlich 160 mm. Danach erhielt ich also am überlebenden Schliessmuskel für das Kaninchen etwas niedrigere, für den Hund etwas höhere Werte, was vermutlich auf die beim Hunde angewandte allgemeine Narkose zurückzuführen ist. Das Chloroform wirkt auf den Tonus schwächend und sobald die Chloroform-Inhalation ausgesetzt wird, erholt sich der Tonus bis zu einem gewissen Grade. Der Tonus wird weiter erniedrigt bei geöffneter Bauchhöhle oder bei dem resezierten Schliessmuskel bei erniedrigter Temperatur. In letzterem Falle steigt die Tonuskraft mit der Temperatur des Wasserbades und erreicht bei 38—39°C. das Maximum. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur fällt er wieder ab. Bei Sauerstoffmangel tritt Tonusverstärkung ein.

2) Einfluss der Füllung des Magens.

Schon *Reach* teilte die Beobachtung mit, dass durch Füllung des Magens Verengung oder Verschluss des Choledochus stattfindet. Ich spritzte

Tabell XII. A.

Nr. d. Kaninchens	Körpergewicht in Kg.	Wasserdruck in mm.
10	1.380	150
11	2.913	100
12	2.680	150
13	2.218	120
14	2.490	110
15	1.900	70
16	2.290	130
17	2.250	100
18	2.180	80
19	2.385	120
20	1.700	90
21	1.800	80
22	2.315	80
23	2.350	100
24	2.530	80
25	2.430	100
26	2.530	80
27	1.700	100
28	2.000	80
29	2.150	80
30	1.920	80
31	2.100	90
32	1.700	90
33	1.560	110
34	1.857	130
Durchschnittlich		96

Nr. d Hundes	Körpergewicht in Kg.	Wasserdruck in mm.
1	2.300	120
2	3.600	200
3	1.960	150
4	4.630	130
5	2.130	180
7	4.320	130
8	8.730	170
9	2.130	180
10	2.050	130
11	6.250	120
12	5.320	120
Durchschnittlich		148

B.

Nr. d. Kaninchens.	Körpergewicht in Kg.	Wasserdruck in mm.
35	1.680	110
36	1.700	100
37	1.728	80
38	1.318	70
39	1.920	80
40	1.250	60
41	1.	100
42	1.855	130
Durchschnittlich		91

C

Nr. d. Hundes	Körpergewicht in Kg.	Wasserdruck in mm.
13	3.500	170
14	18.600	170
15	8.730	150
16	5.820	180
17	4.460	130
Durchschnittlich		160

bei 4 Kaninchen und 2 Hunden 20—100 ccm. lauwarmes Wasser, oder ich pumpte Luft durch die Magenfistel in den Magen ein und beobachtete darauf eintretende Verlangsamung oder aber Aussetzen des Stroms im Choledochus; sobald die eingeführte Flüssigkeit oder Luft ausgeschieden war, kehrte die Stromgeschwindigkeit zur Norm zurück. Diese Erscheinung tritt beim Hunde auch bei Durchschneidung der beiderseitigen N. vagi oder N. splanchinicus major in demselben Masse hervor. Bei Kaninchen kam dieses Aussetzen des Stromes ebenso wie bei Hunden nicht vor, wenn man den Magen nicht mit einer bedeutenden Menge füllte, wohl aber wenn man bei Laparotomie den Pylorus nach links fixierte oder durch Eröffnung der Bauchhöhle den Magen nach aussen aufquellen liess, um auf den Choledochus einen mechanischen Einfluss durch Druck oder Knickung zu erhalten. Bei Kaninchen stört der Mageninhalt den Choledochusstrom, wenn man keine Duodenalfistel anlegt, da dieser Mageninhalt den Pylorus leicht passiert und durch Erhöhung des inneren Drucks des Duodenums den Strom zum Aussetzen bringt. Daher ist es beim Kaninchenversuch unbedingt notwendig, dass man den Pylorusring ligiert und verschliesst. Nach allem ergibt sich, dass die Stromaussetzung im Choledochus bei Magenerfüllung nicht, wie *Reach* das betont, sicher auf eine reflektorische Tonuserhöhung zurückzuführen ist. Mir scheint, dass die Ursache für diese Störung auf mechanische Ursachen zurückzuführen ist.

3) Reflektorischer Einfluss durch Einspritzung von Cholagoga in das Duodenum.

Die Konzentrationen sind bei diesen Versuchen dieselben wie bei den weiter oben mitgeteilten Versuchen mit den Duodenalfistelhunden. Es wurden 5—10 ccm. der betr. Flüssigkeit in das Duodenum vermittels Gummirohr eingeführt.

Pepton: Bei Kaninchen merkte ich eine Zunahme des Gallenausflusses in 6 unter 8 Fällen und zwar trat diese Wirkung innerhalb 20—60 Sekunden nach der Einspritzung hervor. Nach 4—13 Minuten war die Norm wiederhergestellt. Bei 3 von diesen Fällen injizierte ich vorher Pilocarpin, worauf die Reaktion besonders deutlich eintrat. Bei Hunden war die Reaktion unklar, d. h. ich beobachtete unter 10 Fällen 4, bei denen Zunahme der Flüssigkeitsmenge eintrat, 5 Fälle ohne jegliche Veränderung und nur einen Fall von Abnahme. (Tab. XIII und Fig. 2).

Salzsäure: Bei Kaninchen beobachtete ich Flüssigkeitszunahme in 5 von 7 Fällen, doch war die Zunahme nicht deutlicher als bei der Peptonprobe und überdies trat die Zunahme 3—6 Minuten nach der Einführung der

Salzsäure ein und die Wirkungsdauer war nur eine kurze. Bei Hunden zeigte sich keinerlei Veränderung, zeitweise nur eine Abnahme. (Tab. XIV).

Auf Einführung von Magnesium sulfuricum, Natrium salicylicum und Natrium bicarbonicum war die Reaktion sehr wechselnd, im grossen und ganzen war keine besondere Veränderung zu beobachten.

In diesen Experimenten kann man den Einflüssen, die ihren Ursprung in einer Veränderung des Innendrucks des Gallenwegs haben, Einhalt gebieten, allerdings kann man nicht behaupten, dass das erhaltene Resultat physiologisch richtig sei, weil sich das Versuchstier in der Rückenlage befindet. Insbesondere gilt das für die Hunde, bei denen der Versuch in Narkose durchgeführt wird; hier ist die Beobachtung der feineren reflektorischen Funktion natürlich nicht möglich. Indessen könner wir die

Tabelle XIII.

Nr. d. Kaninchens	Körpergewicht in Kg.	Die durch D. choled. ausgeflossene Flüssigkeitsmenge p. Min. in ccm.								Menge d. Peptonlösg.	Die durch D. choled. ausgeflossene Flüssigkeitsmenge nach Peptonapplikation p. Min. in ccm.									
8	1.613	0.1	0.05	0.05	0.3	0.5	0.4	0.5	0.1	5 ccm	1.0	2.0	2.0	1.0	0.5	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
9	1.725	0.2	0.2	0.1	0.2	0.25	0.2	0.15	0.2	5 „	0.2	0.3	0.2	0.1	0.15	0.2	0.25	0.2	0.2	0.15
11	2.931	20 Min. nach Pilocarpin (0.5) injuz.				0	0	0	0	10 „	1.0	0.6	0.2	0	0	0	0	0	0	0
12	2.680	0.5	0.4	0.2	0.4	0.3	0.4	0.4	0.3	10 „	0.8	1.0	0.6	0.8	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.5
13	2.218	10 Min. nach Pilocarpin (0.5) injuz				0.1	0.2	0.3	0.2	5 „	0.3	0.6	1.4	1.2	1.2	1.3	1.5	1.4	1.4	0.2
14	2.490	15 Min. nach Pilocarpin (0.3) injuz.				0.2	0.1	0.3	0.3	10 „	0.8	1.4	1.4	1.0	1.0	1.5	1.5	1.4	1.6	1.4
16	2.270	0.1	0.2	0.05	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05	5 „	0.1	0.1	0.05	0.07	0.05	0.05	0	0.05	0.1	0.05
20	1.700	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.7	0.6	5 „	1.3	0.9	1.0	0.8	0.9	0.8	0.7	0.8	0.9	0.7

Tabelle XIV.

Nr. d. Kaninchens	Körpergewicht in Kg.	Die durch D. choled. ausgeflossene Flüssigkeitsmenge p. Min. in ccm.								Menge d. HCl-Lösung	Die durch D. choled. ausgeflossene Flüssigkeitsmenge nach HCl-Applikation p. Min in ccm.										
8	1.613	0.3	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.4	0.2	5 ccm	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	0.7	0.5	0.5	0.4	0.3	0.3
9	1.725	0.1	0.2	0.1	0.1	0.05	0.2	0.2	0.05	10 „	0.9	0.2	0.15	0.2	0.3	0.6	0.5	0.6	0.8	0.6	0.5
12	2.680	0.1	0.2	0.3	0.15	0.2	0.2	0.3	0.2	5 „	0.4	0.5	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2
13	2.218	0.3	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	5 „	0.3	0.3	0.6	0.7	0.8	0.9	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9
16	2.270	0.3	0.2	0.3	0.4	0.3	0.2	0.4	0.3	10 „	0.4	0.5	0.4	0.7	1.0	0.8	0.7	0.7	0.7	0.1	0.2
17	2.250	0.7	0.9	0.8	0.7	0.7	0.7	0.6	0.8	5 „	0.6	0.6	0.6	0.8	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.1	0.6
19	2.385	0.6	0.7	1.0	0.8	1.0	0.8	0.5	0.8	10 „	1.0	1.2	1.4	1.6	1.2	1.4	1.0	1.3	1.1	1.5	1.2

Resultate als physiologisch richtig ansehen, wenn sie denen am Duodenalfistelhund gewonnenen entsprechen. Andererseits aber kann man den Versuch nicht unbedingt als physiologisch nicht richtig verwerfen, wenn auch die Reaktionen ganz unbestimmt ausfielen, d. h. man kann auch, ganz abgesehen von den Ergebnissen dieser Versuche, von der Wirkung der Reizung der Duodenalschleimhaut mit Pepton oder Salzsäure bei Kaninchen und Hunden schliessen, dass dadurch eine reflektorische Entspannung des Sphinkter Oddi hervorgerufen worden ist und dass diese Reizwirkung durch Pepton stärker ist als durch Salzsäure. Die Wirkung von Magnesiumsulfat, Natrium salicylicum und Natrium bicarbonicum auf den Schliessmuskel ist unsicher.

IV. Experiment.

Einfluss von Arzneimitteln auf den Tonus des Sphinkter Oddi.

1) Experimente am lebenden Tier.

Diese Versuche wurden genau so wie im III. Experiment beschrieben, durchgeführt. Die Resultate sollen mit den Fällen, in denen ich die

Tabelle XV.

Nr. d. Kaninchens	Koerpergewicht in Kg.	Die durch D. choled. ausgeflossene Flüssigkeitsmenge pro Min. in ccm. P=1% Pilocarp. hydrochlor. in ccm.		
10	1.380	0.3 0.4 0.3 0.4 0.5 0.3 0.3 0.4 0.4	P 0.3	0.1 0 0 0 0 0 0 0 0 0
11	2.913	1.8 1.6 2.2 1.8 2.0 1.5 1.8 2.2 1.8	„ 0.8	1.0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
13	2.218	0.6 0.5 0.6 0.6 0.4 0.6 0.6 0.5 0.6	„ 0.5	0.6 0.3 0.2 0.4 0.3 0.2 0.2 0.1 0.1 0.2 0.1
13	2.218	1.1 1.2 1.3 1.3 1.2 1.3 1.2 1.3 1.3	„ 0.5	0.5 0 0.1 0 0 0 0 0 0 0 0
16	2.270	0.5 0.5 0.3 0.2 0.5 0.6 0.5 0.3 0.4	„ 0.5	0.2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
18	2.180	1.0 1.4 0.8 1.0 1.2 P 0.01 Keine Veränderung	„ 0.04	0.5 0.1 0.5 0.6 0.6 0.6 0.6 0.8 1.0 0.6 0.5
20	1.700	25 Min. nach Atropin (0.5cc) injuz. 1.0 1.4 0.8 0.9 1.1	„ 0.5	0.8 0.9 1.0 1.0 1.0 1.4 1.2 1.1 1.2 1.0 1.1
22	2.315	20 Min. nach Morphin (0.3cc) injuz. 2.0 2.6 1.8 2.2 2.0	„ 0.1	1.2 0.6 0.2 0.4 0.8 0.8 1.0 1.6 1.8 1.6 1.6
24	2.535	30 Min. nach Atropin (2.5cc) injuz. 0.4 0.3 0.3 0.5 0.3	„ 0.025	1.4 Kenie Veränderung P 0.05 0.1 0 0 0 0 0 0
25	2.430	15 Min. nach Morphin (0.2cc) injuz. 4.2 4.0 4.2 4.3 4.0	„ 0.03	2.0 2.4 3.0 2.8 2.5 2.0 2.8 3.0 2.5 2.9 2.6
30	1.920	20 Min. nach Morphin (0.2cc) injuz. 0.8 1.1 0.8 0.8 1.0	„ 0.03	0.5 0.2 0.3 0.1 0.2 0.3 0.1 0.2 0.1 0.1 0.1

Gallenblase extirpierte, verglichen werden. Bei den Duodenalfistelhunden spritzte ich die Arznei immer subkutan ein wegen der Schwierigkeit der Manipulation, bei diesen Versuchen aber injizierte ich immer intravenös.

Pilocarpin: Bei Kaninchen injizierte ich 0.05—2.7 mg pro kg. Bei Einspritzung von 0.05—0.1 mg bemerkte ich keine Stromveränderung des Flüssigkeitausflusses, bei Injektion von Mengen über 0.2 mg. jedoch wurde der Strom nach 10 bis 30 Sekunden verlangsamt oder zum Stillstand gebracht. Bei Injektion von über 1 mg setzt der Strom völlig aus. Die Dauer ist je nach der Dosis verschieden, bei grossen Dosen dauert dies Aussetzen von mehreren Minuten bis selbst über eine Stunde an und der Zustand verändert sich erst, wenn ein antagonistisch wirkendes Mittel, wie Atropin, in Anwendung gebracht wird. Die Pilocarpinwirkung wird nicht beeinflusst durch Adrenalin und Morphium-Injektion, nach Injektion einer grossen Dosis Atropin aber kommt dieses garnicht zur Wirkung. Nach einer kleinen Atropindosis wird die Kontraktion des Schliessmuskels auf Pilocarpin zwar noch beobachtet, aber das Erscheinen dieser Reaktion tritt verspätet ein und ihr Grad ist schwach.

Bei Hunden bemerkte ich dieses Stromaussetzen gleich nach der Injektion von 0.01—1.0 mg. pro kg. Pilocarpin in die V. femoralis. Nur bei einem von acht Fällen wurde die Stromgeschwindigkeit befördert und bei einem weiteren zeigte sich keinerlei Veränderung. Bei diesem ersteren Fall waren 0.1 mg. pro kg. eingespritzt worden. Die Ursache dafür mag darin zu suchen sein, dass Duodenum oder Magen vorher verlagert waren und dadurch die Strömung im Choledochus mechanisch gestört war, dann aber durch die erregende Wirkung des Pilocarpins auf die Peristaltik diese Störung beseitigt wurde. Später injizierte ich Pilocarpin in über der 5fachen Menge der vorhergehenden Dosis an denselben Hund und bemerkte deutliche Kontraktion des Schliessmuskels; danach sah es also so aus, als ob Pilocarpin in verschiedenen Dosen eine ganz entgegengesetzte Wirkung zeige. Auf diesen Verdacht hin injizierte ich zwei anderen Hunden 0.01 und 0.03 mg. Pilocarpin, doch trat in beiden Fällen deutlich Stromstillstand bezw. Verlangsamung ein, es ist also klar, dass Pilocarpin keine entgegengesetzte Wirkung bei quantitativ verschiedener Dosierung zeigt. Zwar kommen relativ viel Fälle vor, in denen der Strom nicht zum Stillstand gebracht wird, wenn die Einspritzung in mittlerer Dosis geschah und ist dann die Wirkungsdauer nur kurz, d. h. ca. 10 Minuten, während sie bei grosser Dosis länger andauert. Bei dem einen Fall, in dem trotz Injektion von über 0.1 mg. sich keine Veränderung zeigte, dürfte dies wohl auf eine Ermüdung der peripheren Nerven und auf eine infolgedessen eintretende Wirkungslosigkeit

des Pilocarpins auf sie zurückzuführen sein. Mit diesem Hunde hatte ich vorher einen elektrischen Reizungsversuch nach Durchschneidung beider N. vagus gemacht. (Fig. 3)

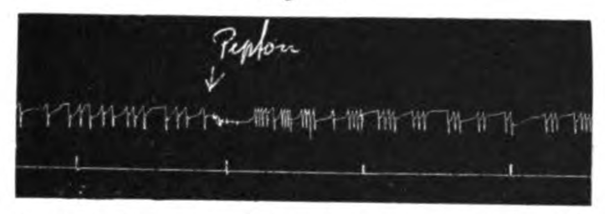
Pysostigmin: Bei Kaninchen injizierte ich 4 mal die Dosis von 0.025 — 0.5mg., beim Hunde 2 mal 0.15 — 1.0 mg. pro kg. Bei Kaninchen wurde in allen Fällen Stromverlangsamung bezw. Stillstand hervorgerufen, beim Hunde aber tritt Stillstand nie ein, was vielleicht durch die vorhergehende Injection von Pilocarpin oder Atropin zurückzuführen ist. Die Stromverlangsamung war jedoch deutlich. Die tabellarische Darstellung will ich hier fortlassen, da sie der über die Pilokarpinwirkung w.o. gegebenen ganz gleich ist.

Atropin: Bei Kaninchen injizierte ich von 0.01 bis 0.1 mg und beobachtete mehrfach **Erschlaffung des Schliessmuskels**. Diese Erschlaffung tritt am deutlichsten ein, wenn man vorher durch Pilocarpin oder Physostigmin den Tonus aufsteigen liess, während bei den Fällen, bei denen dies nicht geschah oder bei denen vorher Adrenalin injiziert worden war, die Wirkung verschieden war, im grossen und ganzen jedoch

Tabelle XVI.

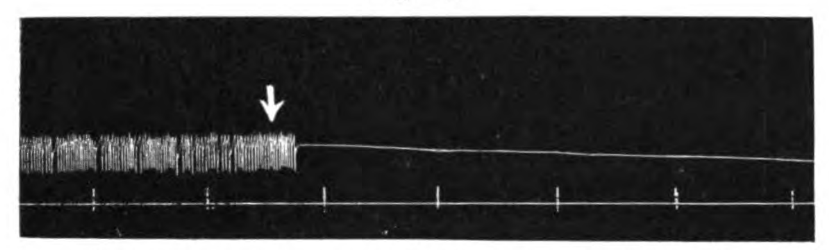
Nr. d. Kaninchens.	Koerpergewicht in Kg.	Die durch D. choled. ausgeflossene Flüssigkeitsmenge pro Min. in ccm. A = 0.1% Atropin sulfuricum in ccm.																				
10	1.380	30 Min. nach (0.3cc) injuz.				0.3	0.2	0.5	0.6	0.4	A 0.3	1.0	1.0	1.2	2.8	2.0	2.4	2.8	2.5	2.0	1.8	2.0
11	2.913	20 Min. nach Pilocarp. (0.8cc) injuz.				0	0	0	0	0	„ 0.8	0	0	0	0.1	0.2	0.4	0.2	0	0	0	0
13	2.218	15 Min. nach Pilocarp. (0.5cc) injuz.				0	0	0	0	0	„ 0.5	0	0	0	0	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.6
14	2.490	0.3	0.2	0.2	0.3	0.4	0.5	0.2	0.2	0.2	„ 0.25	0.3	0.6	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.1	0.3	0.3
16	2.270	20 Min nach Pilocarp. (0.25cc) injuz.				0	0	0	0	0	„ 0.07	0	0	0	0.5	0.6	0.7	0.7	0.5	0.3	0.4	0.4
17	2.250	20 Min. nach Eserin (0.3cc) injuz.				0	0	0	0	0	„ 0.5	0	0	0	0.2	0.4	0.5	0.7	1.0	0.9	0.8	1.0
19	2.385	15 Min. nach Eserin (0.1cc) injuz.				0	0	0	0	0	„ 0.2	0.2	0	0.5	1.0	1.2	1.5	1.6	1.4	1.4	1.6	1.5
20	1.700	20 Min. nach Adrenalin (0.2cc) injuz.				0.6	0.5	0.5	0.7	0.6	„ 0.05	0.6	0.8	0.8	1.	00.9	1.0	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8
21	1.800	1.0	0.9	1.0	1.1	1.0	1.2	1.0	0.9	1.0	„ 0.04	1.2	1.4	1.3	1.2	1.1	1.4	1.2	1.3	1.3	1.0	1.1
22	2.315	20 Min. nach Adrenalin (0.1cc) injuz				2.6	2.4	2.0	2.5	2.2	„ 0.03	1.8	2.4	1.6	1.4	2.0	2.6	1.8	2.2	2.0	2.4	2.1
23	2.350	0.8	0.6	0.7	0.5	0.7	0.6	0.5	0.6	0.6	„ 0.03	0.4	0.5	0.3	0.4	0.2	0.4	0.4	0.4	0.5	0.6	0.4
23	2.350	0.6	0.5	0.6	0.5	0.6	0.8	0.6	0.6	0.5	„ 0.3	0.4	0.6	0.8	1.0	1.1	1.5	1.2	1.3	1.4	1.0	0.6

Fig. 2.



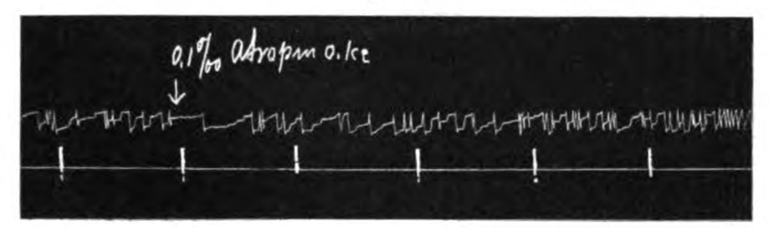
Hund. ↓ 3%ige Peptonlösg. in das Duodenum. Zeit = 1 Min.

Eig. 3.



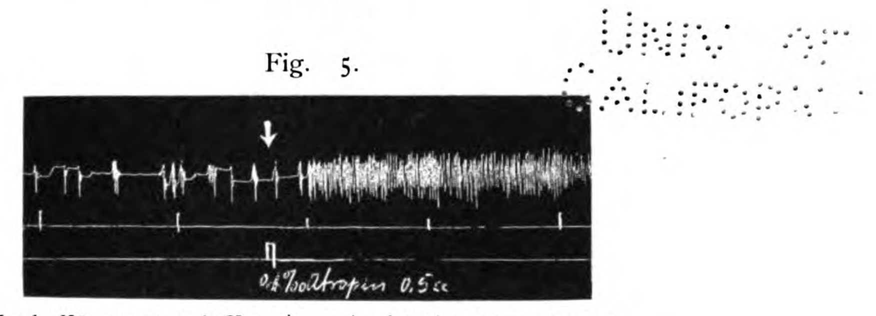
Hund: Körpergew. 12,300 ↑ 1%ige Pilocarp. 0,2 ccm. Zeit = 1 Min.

Fig. 4.



Hund: Körpergew. 5,630 Kg. ↓ 0,1 o/oo Atropin 0,1 ccm intravenös.
Zeit = 1 Min.

Fig. 5.



Hund: Körpergew. 2,560 Kg. ↓ 0,1 o/oo Atropin 0,5 ccm intravenös.

war die Strömung vermehrt. Auch bei Hunden erhielt ich die gleichen Resultate, doch war hier bei Injektion von kleinen Dosen (0.002—0.003 mg) die Stromgeschwindigkeit eine viel langsamere und es trat schon nach 1—2 Minuten Erholung ein. Injiziert man dann demselben Hunde eine weitere Menge von 0.004 bis 0.016 mg so wird der Tonus des Schliessmuskels verstärkt und erschlafft dann allmählich. Bei Injektion einer mittleren Dosis von 0.005—0.01 mg erschlafft der Schliessmuskel von Anfang an. Es lässt sich nicht entscheiden, ob diese Wirkung eine direkte Wirkung des Atropins auf den Schliessmuskel oder eine indirekte Beeinflussung des Choledochus durch Erregung der Peristaltik des Magendarmkanals ist. Die Verdeutlichung der Wirkung des Atropins nach Pilocarpin und Physostigmin ist bei Hunden wie bei Kaninchen dieselbe.

Scopolamin: Bei Kaninchen injizierte ich in 3 Fällen 0.1—0.5 mg pro kg und beobachtete deutlichere Erschlaffung des Schliessmuskels als bei Atropin. Zu diesen Versuchen benutzte ich keine Hunde. (Fig. 4, 5.)

Tabelle XVII.

Nr. d. Kaninchens	Korprgewicht in Kg.	Die durch D. choled. ausgeflossene Flüssigkeitmenge p. Min. in ccm. S = 0.1% Scopolam. hydrobrom. in ccm.																				
3	1.525	0.8	1.0	1.2	1.1	1.7	2.0	1.2	1.4	S 0.8	3.0	3.2	3.5	2.5	2.1	2.0	1.5	1.5	1.5	1.6	1.1	1.0
22	1.700	1.0	0.8	0.5	0.7	1.0	0.8	0.8	0.7	„ 0.2	0.8	1.1	1.1	1.2	1.6	1.4	1.5	1.5	2.0	1.8	2.0	2.1
34	1.857	0.1	0.1	0.05	0.1	0.05	0.05	0.1	0.1	„ 0.3	0.1	0.2	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6	05.	0.6

Adrenalin: Bei Kaninchen wurden 0.01—1.0 mg pro kg. injiziert. In 9 von 13 Versuchsfällen beobachtete ich einen kurzen Stromstillstand oder Verlangsamung, in 3 Fällen wurde dagegen die Stromgeschwindigkeit erhöht, in einem Falle war keinerlei Veränderung nachweisbar. Bei 4 von den obenerwähnten 9 Fällen trat in 1½ bis 4 Minuten nach der Injektion Stromverzögerung ein, dann wurde der Strom rascher und wurde schliesslich schneller als er vor der Injektion gewesen war. Wurde vorher Nicotin injiziert, so wurde der Strom anfangs durch Adrenalin zum Stillstand gebracht oder verlangsamt, dann aber allmählich beschleunigt. Bei Adrenalininjektion nach Atropin wurde der Strom immer beschleunigt. Ueber die Ursachen so verschiedener Resultate und über die eigentliche Wirkung des Adrenalins will ich mich erst nach weiteren Versuchen äussern. Bei Hunden injizierte ich das Adrenalin in Mengen von 0.002—0 2 mg pro kg. und beobachtete

Tabelle XVIII.

Nr. d. Kaninchens	Körpergewicht in Kg.	Die durch D. choled. ausgeflossene Flüssigkeitsmenge pro Min. in ccm. A=0.1 % Adrenalin. chloricum.
12	2.218	15 Min. nach Atropin (0.5cc) injuz. 1.4 1.4 1.0 1.5 1.5 1.4 1.6 1.4 A0.7 1.8 2.0 2.2 1.2 2.4 2.6 2.8 3.0
16	2.270	20 Min. nach Atropin(0.07cc) injuz. 1.4 1.6 1.2 2.0 1.5 1.3 1.6 1.2 „ 0.5 1.8 1.6 1.6 1.8 2.0 2.2 2.0 2.0
17	2.250	30 Min nach Nicotin (0.5cc) injuz. 0.6 0.5 0.6 0.8 0.7 A 0.5 0 0 0.4 0.4 0.4 A0.25 0.6 0.7 0.8 0.7 0.5
18	2.180	20 Min. nach Nicotin (0.25cc) injuz. 0.7 0.8 0.6 0.7 0.8 „ 0.2 0.6 0.4 0.2 0.6 1.3 1.1 1.2 1.2 1.0 1.0 1.0
20	1.700	0.7 0.8 0.9 0.6 0.8 0.9 0.8 A 0.2 0.6 0.2 0.3 0.3 0.3 0.2 0.3 0.4 0.6 1.0 0.6 0.7 0.5
21	1.800	0.5 0.4 0.3 0.4 0.2 0.4 0.3 „ 0.1 0.4 0.1 0.1 0.6 0.1 1.4 1.5 1.2 1.3 1.1 1.0 1.0 0.9
22	2.315	0.4 0.7 0.8 0.9 0.8 0.8 0.8 „ 0.1 0.8 1.4 2.2 1.8 1.6 1.5 1.8 1.6 2.4 2.0 2.6 2.2 2.0
23	2.350	18 Min. nach Atropin (0.3cc) injuz. 0.5 0.6 0.7 0.5 0.4 0.5 A0.2 1.0 0.7 0.6 1.4 1.1 1.0 1.8 1.5 1.3 1.7
24	2.535	0.7 0.6 0.8 0.6 0.8 0.8 0.7 „ 0.05 1.8 1.2 0.4 0.4 0.8 0.8 0.8 1.2 1.0 1.2 1.4 1.2 1.3
24	2.535	0.6 0.8 0.8 0.6 1.0 0.6 0.8 „ 0.25 0.3 0 0 0 0.2 0.3 0.4 0.6 0.5 1.4 0.2 0.2 0.3
25	2.430	2.0 1.6 2.2 1.8 2.0 1.6 1.8 „ 0.2 0.2 0.6 0.8 2.2 2.0 2.8 2.1 1.8 2.0 2.3 2.0 1.8 2.0
27	1.700	1.0 1.1 0.8 0.9 0.8 A0.05 0.8 „ 0.4 2.0 2.4 4.2 3.8 4.0 3.6 A0.5 2.5 1.8 2.0 2.8 5.0 5.8
28	2.000	1.2 1.1 1.4 1.3 1.2 1.4 1.3 „ 0.05 1.4 1.3 1.4 1.4 1.4 1.3 1.2 1.2 1.2 1.1 1.0 1.2 1.1
28	2.000	1.1 1.2 1.0 1.1 1.0 1.2 1.0 „ 0.2 1.0 1.3 1.2 1.4 1.5 1.4 1.3 1.4 1.2 1.4 1.4 1.3 1.4
29	2.150	0.9 1.1 1.1 1.2 1.2 1.0 1.1 „ 0.2 1.4 1.3 1.3 1.4 1.3 1.1 1.0 1.0 1.1 1.0 1.0 0.8 1.1
29	2.150	1.0 1.8 1.7 1.5 1.8 0.7 0.8 „ 0.5 1.1 1.4 1.5 1.6 1.5 1.6 1.5 1.6 1.5 1.7 1.7 1.8 1.5
33	1.560	0.4 0.3 0.3 0.3 0.4 0.4 0.4 „ 0.2 0 0 0 0 0 0.1 0 0.2 0 0.2 0 0.2 0.1

darauf in fast allen Fällen innerhalb 1½ — 6 Minuten Eintreten einer Strombeschleunigung; nach kurzer Zeit trat darauf immer Rückkehr zur Norm ein. Bei 3 von 12 Versuchsfällen beobachtete ich Stromstillstand. Nur in einem Falle, bei dem ich vorher Atropin injiziert hatte, bemerkte ich von Anfang an Stromverlangsamung. In den Fällen, bei denen ich vorher Pilocarpin oder Nicotin injiziert hatte, kam keine Veränderung in der Wirkung des Adrenalins zur Beobachtung. (Fig. 6.)

Nicotin: Bei Kaninchen brauchte ich ziemlich grosse Mengen (0.2 —4.0 mg. pro kg.) und beobachtete in der Mehrzahl der Fälle Stromverlangsamung oder Stillstand. In 2 unter 9 Fällen, bei denen ich 0.2—0.4mg. injiziert hatte, kamen diese Veränderungen nicht zur Beobachtung. In 3 unter den 7 Fällen, bei denen Tonussteigerung beobachtete worden war, und bei denen die Dosierung 1—2—4 mg. betrug, zeigte sich in den ersten

Tabelle XIX.

Nr. d. Kaninchens	Körpergewicht in Kg.	Die durch D. choled. ausgeflossere Flüssigkeitsmerge pro Min. in ccm. N = 0.2°/₀ Nicotin in ccm.																					
17	2.250	0.4	0.7	0.5	0.6	0.4	0.4	0.5	0	N5.0	0.2	0	0	0	0.1	0.3	0.3	1.1	1.4	1.4	1.7	1.5	1.6
18	2.180	0.9	0.8	1.2	1.0	0.8	1.0	0.8	0.8	„ 0.25	1.0	0.8	0.6	0.8	0.4	0.6	0.4	0.4	0.2	0.3	0.2	0.1	0.6
25	2.430	0.5	0.7	0.7	0.6	0.6	No.25	0.7	0.8	0.8	0.8	0.6	0.7	0.7	0.4	0.5	0.4	No.5	0.4	0.2	0.4	0.4	0.5
25	2.430	1.0	1.2	1.3	0.9	1.0	1.0	0.9	1.0	„ 2.0	0.4	0.2	0.4	0.6	2.4	3.0	3.2	3.6	3.5	4.0	3.6	3.5	4.0
26	2.530	0.8	0.9	1.0	1.1	1.0	0.9	0.8	1.0	„ 0.5	1.0	0.6	0.6	0.3	0.5	0.9	0.6	1.0	0.9	0.7			
26	2.530	0.7	0.8	0.7	0.6	0.7	0.8	0.9	0.8	„ 1.0	0.7	0.7	0.5	0.4	0.5	0.5	0.4	0.8	1.0	1.2	1.2	1.3	1.0
26	2.530	0.9	1.0	0.8	1.0	0.9	0.9	1.2	1.0	„ 3.0	0.2	0.4	0.5	0.8	0.8	1.5	0.8	0.6	0.5	0.6	0.7	0.6	0.6
32	1.857	0.4	0.7	0.5	0.6	0.5	No.5	0.5	0.3	„ 0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.3	N2.0	0	0	0	0	0	0	0

4–7 Minuten Stromverlangsamung, dann aber deutliche Beschleunigung durch akute Schliessmuskelerschlaffung. Bei Hunden injizierte ich 0.03–0.5 mg. pro kg. und beobachtete eine deutliche Stromvermehrung für 1–3 Minuten, dann plötzlichen Stillstand. Injizierte ich bei diesem Stillstand kleine Mengen von Adrenalin (0.03 mg.), so begann der Strom wieder zu fliessen. Das ist auf eine Kontraktion des Schliessmuskels nach vorhergehender Erschlaffung, die durch die reizende Wirkung des Nicotins auf den Sympathicus bedingt war, zurückzuführen, ebenso wie wir das bei dem Adrenalinversuch gesehen haben.

Morphin: Bei Kaninchen beobachtete ich keinerlei Veränderung in 2 Fällen, dagegen Schliessmuskelkontraktion in 7 Fällen; die Wirkung ist

Tabelle XX.

Nr. d. Kaninchens	Körperwewicht in Kg.	Die durch D. choled. ausgeflossene Flüssigkeitsmerge pro Min. in ccm. M = 0.1°/₀ Morphin. hydrochlor. in ccm.																	
15	1.900	1.0	0.8	1.2	0.9	1.0	M 5.0	1.0	0.8	0.6	0.6	9.7	0.8	0.8	0.7	0.8	0.9	0.9	1.0
15	1.900	0.8	0.9	0.8	1.0	0.8	„ 7.5	0.6	0.3	0.3	0.3	0.4	0.2	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.7
16	2.270	0.7	0.8	0.7	0.6	0.6	„ 2.5	0.1	0.1	0.3	0.3	0.5	0.3	0.4	0.2	0.5	0.4	0.6	0.5
16	2.270	0.5	0.4	0.3	0.5	0.5	„ 5.0	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.4	0.4	0.1	0	0	0	0
19	2.385	1.0	0.9	0.9	1.0	0.9	„ 1.0	1.3	0.9	0.6	0.6	1.0	0.6	0.5	1.2	1.0	0.9	1.0	0.8
21	1.800	0.6	0.5	0.6	0.6	0.5	„ 2.0	0.4	0.7	0.4	0.3	0.5	0.6	0.6	0.5	0.6	0.8	0.7	0.8
21	1.800	0.9	0.8	0.6	0.7	0.7	„ 5.0	0.7	0.8	0.6	0.4	0.6	0.5	0.3	0.1	0.2	0.3	0.4	0.2
30	1.920	1.0	1.6	1.4	1.3	1.0	„ 0.5	1.2	0.9	0.7	0.5	0.6	0.6	0.4	0.5	1.0	1.0	1.0	1.1
30	1.920	1.2	1.2	1.0	1.2	1.1	„ 2.0	0.9	0.6	0.5	0.8	0.6	0.7	0.6	0.4	0.3	0.5	0.6	0.6

jedoch sehr langsam, sie tritt innerhalb 1—3, längstens in 7 Minuten ein. Die Wirkungsdauer beträgt wenigstens 2 Minuten, in den meisten Fällen aber 6 bis mehr Minuten. Stromstillstand trat nur in einem Falle, trotz Injektion einer grossen Menge, ein. Bei Hunden führte ich den Versuch in Chloroform-Aether-Narkose aus, ohne Morphin. Hier beobachtete ich nur in zwei Fällen, bei denen ich 0.5—1.0 mg. injiziert hatte, Schiessmuskelkontraktion, doch war diese Wirkung schwächer als beim Kaninchenversuche und zwar war die Stromverminderung nur minimal und dauerte nicht länger als 4—5 Minuten an. Danach scheint es mir, als ob die Wirkung des Morphins auf den Schliessmuskel des Choledochus doch keine so starke ist, wie *Reach* das behauptete.

Cocainum hydrochloricum: Bei Kaninchen injizierte ich 0.1—1.0 mg pro kg, dabei kam jedoch keinerlei Veränderung zur Beobachtung.

Strychninum hydrochloricum: Auch zu diesem Versuche kamen nur Kaninchen zur Verwendung. Nach Injektion von 1.0 mg pro kg. war keinerlei Veränderung zu beobachten, bei Injektion von grösseren Dosen, wie 5.0 mg verfiel das Tier in Krämpfe und es wurde die Strommenge vermindert. Es ist unklar, ob diese Erscheinung auf die Wirkung des Strychnins durch Reizung der peripheren Ganglien, oder auf eine durch den Krampf bedingte sekundäre Wirkung zurückzuführen ist.

Coffeinum natrio benzoicum: Bei Kaninchen trat keine Stromveränderung ein, wenn sich das Tier aber heftig wehrte, stand der Strom still. Bei Hunden machte ich nur einen Versuch und beobachtete Stromvermehrung nach 2 Minuten. (Fig. 9).

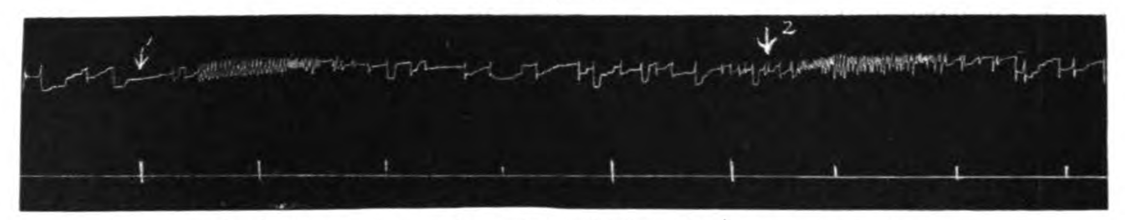
Da nun derartige pharmakologische Versuche am lebenden Tier, infolge des Einflusses von Blutdruckveränderung und der Nachbarorgane, wie, Magen, Leber und Duodenum, keine übereinstimmenden Resultate liefern, so extirpierte ich den unteren Teil des Choledochus und setzte an dem überlebenden Präparat ohne Störung die Versuche fort.

2) Experimente am resezierten und überlebenden Schliessmuskel.

Reach stellte seine Versuche über die Giftwirkung von Morphin und Nicotin, sowie über die Wirkung des Sauerstoffmangels an dem mit einem Teile von Leber, Pylorus und Duodenum resezierten Schliessmuskel. Da es mir darauf ankam den Einfluss der umgebenden Organe auszuschliessen, isolierte ich nur den unteren Teil des Choledochus.

Um den Choledochus frei zu isolieren, durchschneidet man den D. hepaticus direkt unterhalb der rechtsseitigen Bifurkation und führt eine

Fig. 6.



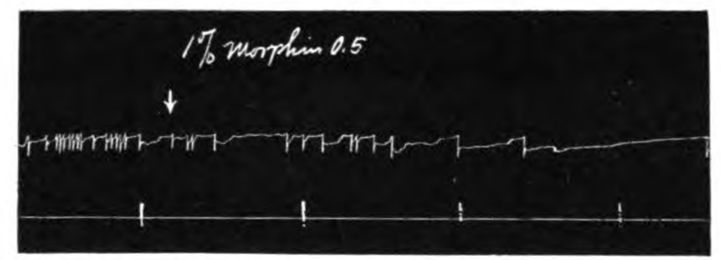
Hund: Körpergew. 2.050 Kg ↓¹ 0.1 0/00 Adrenalin 0.3 ccm. ↓² 0.1 0/00 Adrenalin 0.5 ccm intravenös. Zeit = 1 Min.

Fig. 7.



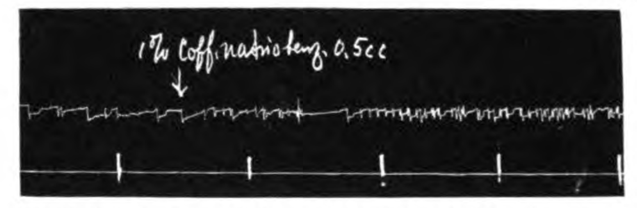
Hund: Körpergew. 6.520 Kg. ↓ 0.2% Nicotin 0.2 ccm intravenös. Zeit = 1 Min.

Fig. 8.



Hund: Körpergew. 12.600 Kg. ↓ 1% Morphin 0.5 ccm intravenös.

Fig. 9.



Hund: Körpergew. 5.320 Kg. ↓ 1% Coffeino-Natrium-benzoicum 0.5 ccm intravenös.

Kanüle ein, die ihre Spitze am Pankreas hat und ligiert dann mit dem Choledochus. Alsdann isoliert man den Choledochus aus dem ihn umgebenden Gewebe. Um den Teil, der in die Darmwand eindringt, zu isolieren, muss man die Choledochuswand sorgfältig aus der Muskelschicht des Darmes abpräparieren und sehr vorsichtig darauf bedacht sein, dass die Choledochuswand nicht beschädigt wird und doch die Darmmuskulatur nicht der Choledochuswand angeheftet bleibe. Es schadet nicht, wenn die Schleimhaut des Darmes an der Papilla Vateri zurückbleibt. Das resezierte Gewebe taucht man in mit Sauerstoff gesättigte *Tylode*'sche Lösung, deren Temperatur auf 38—39°C gehalten wird und befestigt die Kanüle. Diese wird dann mit dem w.o. auch für den Versuch am lebenden Tiere benützten Apparat verbunden, nachdem man zuvor die Luft aus der Kanüle entfernt hat. Dann wechselt man mehrmals die Flüssigkeit im Gefässe um die Galle, die dem Gewebe anhaftet oder die Narkotica auszuwaschen und tröpfelt das betr. Reagens ein. Da der Tonus durch Temperatur und Sauerstoff-Mangel sehr beeinträchtigt wird, so legte ich besondere Sorgfalt auf die Temperaturregulierung und genügende Sauerstoffzufuhr.

Pilocarpin und Physostigmin: Bei Hunden ebensowie bei Kaninchen entsteht direkt nach der Einspritzung dieser Gifte, ebenso wie bei dem Versuch am lebenden Tier, tetanische Kontraktion. Im Gegensatz zu dem Versuche am lebenden Tiere, bei denen Ausnahmen auftraten, wurde am überlebenden Präparat in allen Fällen (Pilocarpin: 9 Hunde, 7 Kaninchen. Physostigmin: 5 Hunde, 3 Kaninchen) Stromverlangsamung oder Stillstand beobachtet, und die Wirkungsdauer war hier eine lange. Pilocarpin wirkte in einer Konzentration von 1:400,000 und die dadurch zum Stillstand gebrachte Strömung kam nach Injektion von Atropin und Adrenalin wieder in Fluss. Physostigmin bringt den Schliessmuskel auch nach Atropin wieder zur Kontraktion. (Fig. 10 und 11).

Atropin und Scopolamin: Beide Gifte bewirken beim Hunde ebensowie beim Kaninchen Erschlaffung des Schliessmuskels wie bei dem Versuch am lebenden Tiere beobachtet. Jedoch wird diese Wirkung nicht, wie das bei dem Versuch am lebenden Tiere eintrat, durch die Menge des Atropins verändert, sondern es fliesst hier der Strom schneller als vorher weiter. Atropin wirkte derartig in einer Konzentration von 1 : 2 Millionen. (Fig. 10 u. 12).

Adrenalin: Am Kaninchen-Choledochus stellte ich den Versuch mit Adrenalin 5 mal an und immer trat, im Gegensatz zu der am lebenden Tiere beobachteten Wirkung und nicht so kompliziert wie dort, Erschlaffung des Schliessmuskels ein. An den Geweben von Hunden experimentierte

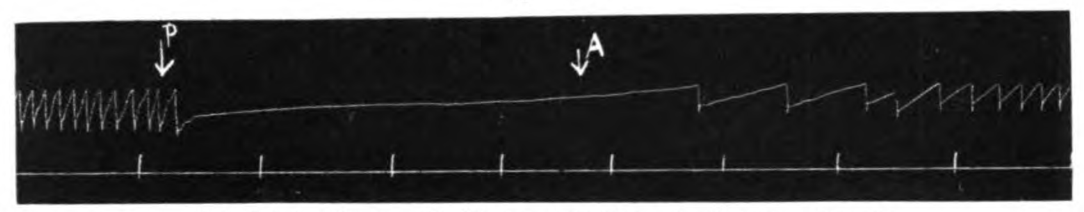
ich in 17 Fällen mit Konzentrationen von 1 : 20 Tausend bis 1 : 2 Millionen. Bei 12 von diesen Fällen beobachtete ich gleich nach der Injektion Kontraktion des Schliessmuskels und also Stillstand des Stromes. In 2 Fällen bemerkte ich 1—3 Minuten nach der ersten Kontraktionswirkung Erschlaffung, bei weiteren 3 Fällen Erschlaffung von Anfang an. Bei diesen 5 Fällen, bei denen sich von Anfang an oder später Stromvermehrung zeigte, sind sämtlich am gleichen Gewebe nach Gebrauch von grossen Dosen, die Versuche wiederholt worden. Aber in drei Fallen, bei denen ich nur je einmal mit einer Verdünnung von 20—40 pro mille den Versuch anstellte, stand die Strömung von Anfang an still. Auch wurde bei den Fällen, bei denen ich den Versuch mehrmals wiederholte, die Kontraktion immer mehr verstärkt. Es ist daher der Grund für die in den obenerwähnten 5 Fällen aufgetretene Erscheinung weder in der Dosierung noch in der Wiederholung der Versuche am selben Präparat zu suchen. (Fig. 13, 14, 15.)

Nicotin: Bei Anwendung von Nicotin in einer Konzentration von 1 : 20—30 Tausend steht bei Kaninchen die Strömung still. Bei Hunden benützte ich Nicotin in Konzentrationen von 1 : 4 000—50 000, doch war hier kein Stromstillstand zu beobachten, sondern nur Verlangsamung des Stroms. Der Unterschied gegenüber dem am lebenden Tiere erhaltenen Resultat ist wohl hauptsächlich in dem Fehlen des sympathischen Ganglions im resezierten Gewebe und des Einflusses der umliegenden Organe begründet. Zwar ist auch im Gallenwege ein automatischer Nervenplexus vorhanden, doch wirkt das Nikotin nur auf dessen Errgbarkeit und kann also wohl kaum den Strom vermindern. Nach den *Reach*'schen Versuchen sind die am lebenden Tier und am resezierten Gewebe erhaltenen Resultate einander gerade entgegengesetzt, doch unterscheiden sie sich wesentlich von den von mir an Hunden erhaltenen Resultaten. (Fig. 16.)

Morphin: Sowohl beim Kaninchen als auch beim Hunde wurde Kontraktion des Schliessmuskels ausgelöst. Während aber beim Kaninchen durch eine Konzentration von 1 : 100000 Stillstand des Stromes hervorgerufen wurde, zeigte sich beim Hunde noch bei 1 : 20 000 keine Veränderung und bei einer Kontraktion von 1 : 10 000 merkt man eine mehr oder weniger starke Kontraktion, doch ein Stillstand tritt selbst bei einer Konzentration von 1 : 4 000 noch nicht ein.

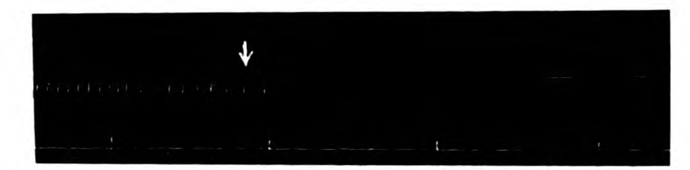
Strychnin und Coffein: Die Experimente mit diesen beiden Giften wurden nur am Choledochus von Hunden vorgenommen. Bei Strychnin in einer Konzentration von 1 : 10 000 war die Kontraktion eine nur schwache, bei einer Konzentration von 1 : 40 000 stand der Strom still. Coffein in einer Konzentration von 1 : 4 bis 7 Tausend bewirkt Erschlaffung des Schliessmuskels.

Fig. 10.



D. choled. des Hundes: P=Pilocarp. 1 : 200,000., A=Atropin 1 : 1,000,000
Zeit=1 Min.

Fig. 11.



D. choled. des Kaninchens ↓ Physostigmin 1 : 100,000.

Fig. 12.



D. choled. des Kaninchens ↓ Atpropin 1 : 1,000,000

Fig. 13.



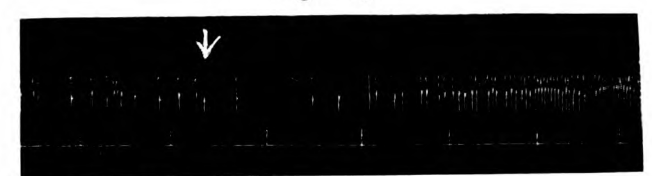
D. choled. des Kaninchens: ↓ Adrenalin 1 : 500,000.

Fig. 14.



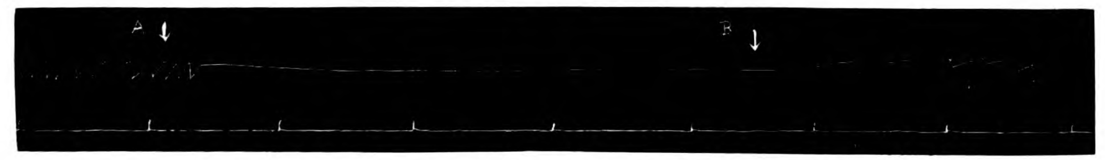
D. choled. des Hundes: ↓ Adrenalin 1 : 2,000,000.

Fig. 15.



D. choled. des Hundes: ↓ Adrenalin 1 : 400,000.

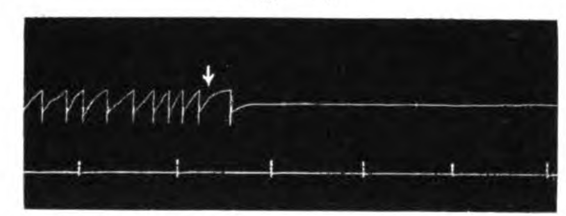
Fig. 16.



D. choled. des Kaninchens: A. Nicotin 1 : 20,000. B. Adrenalin 1 : 500,000.



Fig. 17.



D. choled. des Hundes: ↓ Bariumchlorid 1 : 10,000.

Bariumchlorid: Dieses wirkt direkt auf die glatte Muskulatur, deshalb benutzte ich es als Kontrollmittel für die bisher angewandten Nervengifte. Nach Anwendung in einer Konzentration von 1 : 7 000 — 10 000 geriet der Schliessmuskel in Kontraktion (Choledochus des Hundes) und der Strom stand still. Diese Wirkung wird auch nach vorhergehender Atropinapplikation erreicht; dagegen kommt nach der Bariumwirkung das Atropin nur dann zur Wirkung, wenn es in grösserer Dosis angewendet wird. (Fig. 17.)

Zusammenfassung der Ergebnisse des IV. Experiments.

1) Pilocarpin, Physostigmin und Morphin erregen den Tonus im lebenden und auch im überlebenden Gewebe; in grosser Dosis angewendet rufen sie tetanische Kontraktion hervor. Die Morphinwirkung ist die schwächste; in gewöhnlicher Dosis ist die Wirkung ganz unsicher. Nur auf den überlebenden Choledochus des Kaninchens war die Wirkung stark. Die Wirkung des Strychnins ist im allgemeinen unsicher, doch ist die Kontraktionswirkung merkbar. Es steht ausser Frage, dass diese Ergebnisse nicht etwa auf eine Kontraktion des Gallenweges, ausser dem untersten Teile des Choledochus oder den Einfluss anderer Organe zurückzuführen sind, sondern nur auf eine Tonussteigerung des *Oddi*'schen Schliessmuskels, denn bei den Versuche am überlebenden Gewebe wurde die Kanüle bis in die Pars pancreatica in den Choledochus eingeführt und es stimmen sogar die Ergebnisse mit denen mit Chlorbarium, das die glatte Muskulatur angreift, gewonnenen überein.

2) Atropin und Scopolamin verursachen Erschlaffung des Schliessmuskels. Diese Wirkung tritt besonders dann hervor, wenn der Tonusvorher durch Pilocarpin erregt wurde. Bei Hunden tritt bei Anwendung in kleiner Dosis zunächst eine kurzdauernde Kontraktion, dann Erschlaffung ein, bei mittleren Dosen ist die Kontraktionsphase von noch kürzerer Dauer, bei starken Dosen tritt die Erschlaffung von Anfang an ein. Diese Verschiedenheit in der Wirkung ist vielleicht mit der Wirkung auf die Peristaltik des Duodenums zu erklären.

3) Die Adrenalinwirkung ist bei dem lebenden Kaninchen und Hund und am überlebenden Gewebe ganz verschieden. Beim lebenden Kaninchen zeigte sich in 5 Fällen Stromverlangsamung und in 4 Fällen Beschleunigung nach kurzer Verlangsamung, in 3 Fällen von Anfang an Beschleunigung. Im Gegenteil dazu zeigte sich am überlebenden Gewebe Erschlaffung des Schliessmuskels. Beim lebenden Hunde trat immer Strombeschleunigung ein, beim überlebenden

Gewebe dagegen trat tetanische Kontraktion ein. Bei wiederholter Anwendung auf dasselbe Gewebe tritt zuweilen Entspannung ein.

4) Nicotin bewirkt beim Kaninchen, sowohl am lebenden Tiere wie auch beim überlebenden Gewebe Kontraktion; bei Anwendung einer grossen Dosis beim lebenden Tier, entspannt sich der Schliessmuskel nach temporärer Kontraktion. Beim Hunde tritt nach kürzerer Sympathicusreizung immer die Uebergangserscheinung zur Lähmung ein, am überlebenden Gewebe aber stellt sich eine schwache Kontraktion ein.

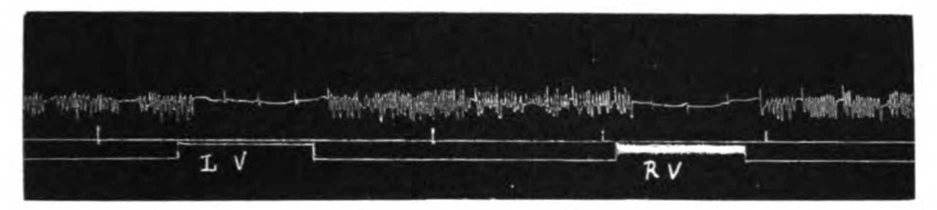
5) Coffein wirkt leicht erschlaffend auf den Schliessmuskel und Cocain wirkte in meinen Versuchen ganz unsicher.

V. Experiment.

Ueber den Einfluss von elektrischem Reiz auf den Tonus des Sphinkter *Oddi*.

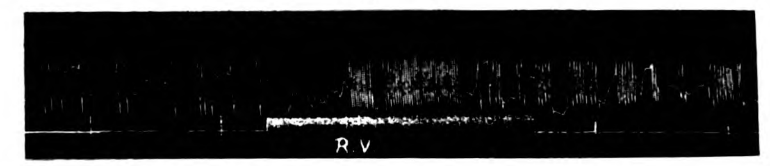
Doyon berichtete über derartige Experimente, bei denen er feststellte, dass durch elektrischen Reiz des Zentralstumpfes des Sympathicus eine Kontraktion des ganzen Gallenweges und durch Reizung des Vagusstumpfes Erschlaffung des Schliessmuskels und Kontraktion des Gallenweges hervorgerufen wird. Nach *Courtade* und *Guyon* enthält der N. vagus die Hemmungsfasern für den Schliessmuskel am Choledochus. Ich setzte meine Untersuchungen unter den gleichen Bedingungen wie im vorhergehenden Versuche fort, durchschnitt am Halse oder an der Brust den N. vagus und den Sympathicus vom Bauche aus transdiaphragmatisch, weiter durchschnitt ich den N. splanchnicus major und beobachtete den Einfluss der elektrischen Reizung auf diese Nervenstumpfe. Um den Nervus vagus im Brustteile zu reizen, öffnete ich das Zwergfell entlang des Oesophagus ohne Ueberdrucknarkose zu brauchen, zog die Nerven, die entlang des Oesophagus absteigen, nach Durchschneidung heraus und wickelte zwei Golddrähte, die voneinander isoliert wurden um die Nervenstumpfe und deckte sie mit einem Gummischlauch, um einen Einfluss des elektrischen Reizes auf die umgebenden Organe zu vermeiden. Da ich den Reiz nach Schliessung der Bauchwand gab, war es unmöglich den zentralen Stumpf des Nervens zu reizen. Die Reizung des N. splanchnicus major führte ich nach dem gleichen Prinzip aus. Zu der elektrischen Reizung benützte ich Induktionsstrom in einem Rollenabstand von 5—10ccm.

Fig. 18.



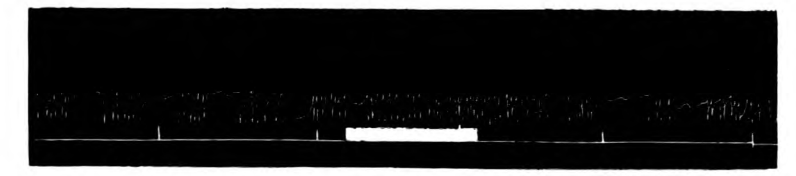
Hund: Die elekt. Reizung des peripheren Vagusstumpfes. L.V. linker Vagus, R.V. rechter Vagus. R.-abst. 6 cm.

Fig. 19.



Hund: Peripherer Stumpf des rechten Vagus. R.-abst. 6 cm.

Fig. 20.



Hund: Peripherer Stumpf des linken Splanchnicus major. R.-abst. 8 cm.

Reizversuche am N. vagus.

Die Reizung des N. vagus ruft im Halsteile die gleichen Resultate hervor, wie wenn im Brustteile ausgeübt. Bei Ansetzen des Reizes im Halsteile wird jedoch durch die Wirkung auf die Atmung der Druck der Flüssigkeit im Gallenwege beeinflusst.

Bei Reizung des peripheren Stumpfes des Vagus hörte der Strom im Choledochus auf zu fliessen; diese Wirkung ist besonders deutlich bei Reizung der linksseitigen Faser. Bei Aussetzen des elektrischen Stroms beginnt der Strom im Choledochus wieder zu fliessen. Die Stromgeschwindigkeit ist dabei wechselnd, in ca. der Hälfte meiner Versuche (in 13 von 28) bemerkte ich, dass die Strömung, die auf die Reizung hin einmal ausgesetzt hatte, nach ½—1 Minute, trotz Fortsetzung des elektrischen Reizes, wieder einsetzt. Dieses Resultat erhält man auch bei künstlichem Pneumothorax, durch den die Atmung aufhört. Diese Erscheinung tritt nicht ein, wenn man vorher eine grosse Menge Nicotin injiziert, es steht dann im ganzen Verlaufe der elektrischen Reizung (1—2 Minuten lang) die Strömung still. Hierauf hat der Rollenabstand, d. h. die Stärke des elektrischen Stroms keinerlei Einfluss. (Fig. 18 und 19).

Wechselnde Ergebnisse wurden durch Reizung des Zentralstumpfes des Vagus beobachtet; bei einseitiger Durchschneidung tritt Stromverlangsamung ein (in 3 von 5 Fällen), lässt man den N. sympathicus, nach Durchschneidung der beiderseitigen N. vagi, so wird die Stromgeschwindigkeit im Choledochus vermehrt (2 von 4 Fällen).

Reizversuche am N. Sympathicus.

Reizt man den peripheren Stumpf des linken N. splanchnicus major, so wird die Strömung beschleunigt. Wiederholt man den Versuch 1—3 mal, so erhält man das gleiche Resultat, nach dem 4. Mal tritt keine Veränderung ein, was wohl auf Nervenermüdung zurückzuführen ist. Die Reizung des rechten N. sympathicus wirkt ganz verschieden, entweder sie wirkt beschleunigend oder retardierend auf die Stromgeschwindigkeit. (Fig. 20)

Reizt man den Pylorus und die Duodenalwand direkt, so hört der Strom durch tetanische Kontraktion der Peristaltik auf und dasselbe geschieht durch Choledochusreizung. Auch bei Vagusreizung zeigt der Magen makroskopisch den durch tetanische Kontraktion geschaffenen grauweissen Farbton und nach kurzer Zeit (10—20 Sek.) wird die Peristaltik des Duodenums erregt. Diese Erregung ist aber schwächer als bei direktem Reiz.

VI. Experiment.

Einfluss der Durchschneidung der vegetativen Nerven auf die Gallenausscheidung in das Duodenum.

Die Unterbrechung der beiden vegetativen Nervensysteme wurde an Duodenalfistelhunden ausgeführt, um zu bestimmen, ob das Zentralnervensystem an der reflektorischen Gallenausscheidung beteiligt ist oder nicht.

Die Unterbrechung des Nervensystems wurde in der folgenden Weise vorgenommen: Das Tier wurde laparotomiert, der N. vagus an beiden Seiten des Speiserohrs etwa 2 cm lang transdiaphragmatisch ausgeschnitten und der N. splanchnicus major samt Ganglion solare und Nervengeflecht um die Art. coeliaca entfernt. Danach wurde eine Magen-und auch eine Duodenalfistel angelegt. Die folgenden 4 Arten von neurotomierten Hunden dienten zu meinen Versuchen:—1) H. bei denen die beiderseitigen N. vagus und N. splanchnicus gleichzeitig durchschnitten worden waren. 2) H., bei denen nur die beiderseitigen N. vagus durchschnitten waren. 3) H., bei denen nur einseitige Durchschneidung des N. vagus vorgenommen war. 4) H., bei denen nur der N. gastricus anterior durchschnitten war. Bei den Hunden, bei denen nur die sympathischen Nerven reseziert wurden, wurden die Versuche nicht durchgeführt, weil diese Tiere einige Tage nach der Operation an Collaps infolge des operativen Eingriffs starben.

Als Cholagoga wurden die stärksten Mittel, 3%ige Peptonlösung und 25%ige Magnesiumsulfatlösung, in das Duodenum eingebracht. Ausserdem kam 0.5%ige Salzsäure zur Reizung der reflektorischen Gallenausscheidung ebenso wie zur Beförderung der Gallensekretion der Leberzellen zur Anwendung. Eine irgendwie merkwürdige Abweichung in der Art und Weise der Gallenausscheidung bei den verschiedenen Arten der Nervendurchschneidung konnten wir nicht finden, abgesehen von dem Fall der Durchschneidung des N. gastricus anterior, bei dem die Reaktion normal verlief.

Reflektorische Gallenausscheidung kam erst 4—5 Tage nach der Operation in Erscheinung. Die Art und Weise der Gallenaustreibung in dieser Zeit ist von der Art des durchgeschnittenen Nervens und von dem zeitlichen Abstand von der Operation nicht abhängig. Die Galle reagiert auf die Reizung der Duodenalschleimhaut mit obenerwähnten Mitteln, durch Ausfluss in das Duodenum. Dieser Ausfluss findet von sofort bis zu 4 Minuten nach der Applikation der betr. Lösung statt. Diese reflektorische Gallenausscheidung bei neurotomierten Hunden ist unsicher und schwächer als bei Hunden mit gesunden Nerven. Das ist sicherlich darauf zurückzuführen, dass bei der reflektorischen Gallenausscheidung neurotomierter Hunde die Kontraktion der Gallenblase nicht oder nur mangelhaft beteiligt ist, die ausgeschiedene Galle ist daher immer dünngelb, auch wird sie nur in geringer Menge ausgeschieden; es handelt sich also offensichtlich um Lebergalle.

Selbst wenn keine reflektorische Ausscheidung durch die obengenannten Mittel bewirkt wurde, so trat sie doch sofort ein, wenn der Mageninhalt in das

Tabelle XXI.

Hund	Körpergewicht in Kg.	Durchgeschnittn. Nerven.	Zeitraum zw. Oper. u. Versuch	Nüchtern. od. während d. Verdauung	In Duod. eingeführte Lösung	Erfolg (+++ schussweiser Ausfluss, ++ tropfenweiser, + einige Tropfen)	Dauer d. Ausscheidung	Ganze Menge
B	24.650	Beiderseitig N. vagus u. sympat.	1 Tag	Nücht.	3% Pepton 20ccm.	—	—	—
			2 Tage	w. d. Verdauung	dto.	Nach 3' hellgelbe G. ++	15 Min.	20.ccm
			2 „	„	dto.	„ 3′, 20″ „ ++	13 „	25 „
			6 „	„	dto.	„ 55″ „ ++	25 „	35 „
			6 „	„	dto.	„ 2′, 55″ „ ++	über 45 „	
			8 „	„	dto.	„ 4′ dunkelgelbe G. ++	8 „	5 „
			9 „	Nücht.	dto.	„ 1′, 10″ hellgelbe G. ++	8 „	10 „
			36 „	w. d. Verdauung	dto.	—		
			37 „	„	dto.	—		
			37 „	„	Pepton HCl αα 10.	„ 2′, 30″ dunkelgelbe G. +++	5 „	12 „
			53 „	„	Pepton 20ccm.	—		
			53 „	„	Pepton 20ccm. 15 Min. nach HCl-einführg.	„ 3′, 30″ dunkelgelbe G. +++	15 „	7 „
D	14.500	dto.	5 „	Nücht.	3% Pepton 20ccm.	—		
			9 „	„	dto.	„ 6′ hellgelbe G. +	5 „	7 gtt.
			9 „	„	dto.	—		
			18 „	„	dto.	„ 1′, 40″ dunkelgelbe G. +++	11 „	14 „
			26 „	w. d. Verdauung	dto.	„ 2′ hellgelbe G. +		
E	17.500	N. gast. ant.	2 „	Nücht.	dto.	—		
			3 „	w. d. Verdauung	dto.	—		
			3 „	„	Pepton nach HCl-einführg.	„ 40″ dunkelgelbe G. ++	2 „	6 „
			12 „	Nücht.	Pepton. 20ccm.	„ 1′, 40″ hellgelbe G. ++	5 „	6 „
			14 „	„	Pepton HCl αα 10ccm.	„ 1′, 30″ dunkelgelbe G. +++	7 „	20 „
			15 „	„	*Schiono*'sche Pepton	„ 1′, 50″ „ +++	5 „	15 „
F	13.600	Beiderseitig N. vagus	2 „	„	dto.	—		
			7 „	w. d. Verdauung	dto.	„ 2′ hellgelbe G. ++	5 „	6 „
			3 „	Nücht.	5 Min. lang in Magen aufgehaltene Peptonlösung 20ccm.	„ 1′, 30″ ++, 2′, 30″ +++	15 „	9 „
G	8.000	dto.	1 „	„	3% Pepton.	—		
A	11.450	Linker N. vagus	2 „	„	dto.	„ 50″ hellgelbe +++	1 „	8 „
			2 „	„	dto.	„ 1′ „ ++	50 Sek.	6 „
			3 „	„	Milch 20 cc.	„ 2′, 10″ „ ++	3 Min.	6 „
B	24.650	Beiderseitig Vag. u. Symp.	2 „	„	Milch 100 per os	—		
			1 „	„	10% Mg. sulf. 20ccm.	—		
			36 „	w. d. Verdauung	25% Mg. sulf. 20ccm.	„ 1′ hellgelbe G. +		

			37 „	„	dto.	„ 1′, 30″ dunkelgelbe G. +++	6 „	13 „
			51 „	„	dto.	—		
			52 „	„	dto.	—		
D	14.500	Beiderseitig Vag. u. Symp.	18 „	Nücht.	dto.	„ 1′, 20″ dunkelgelbe G. +++	5 „	7 „
			26 „	„	dto.	—		
E	17.500	N. gast. ant.	2 „	„	dto.	„ 45″ hellgelbe G. +		
			3 „	w. d. Verdauung	dto.	Sofort ++	10 „	8 „
			6 „	„	dto.	—		
			12 „	„	dto.	„ 3′, 30″ hellgelbe G. +	10 „	4 „
			14 „	„	dto.	—		
F	13.600	Beiderseitig N. vagus	2 „	Nücht.	dto.	—		
			3 „	„	dto.	—		
			7 „	w. d. Verdaung	dto.	—		
G	8.000	dto.	1 „	Nücht.	dto.	—		
A	11.450	Linker N. vagus	2 „	„	10% Mg. sulf. 20.ccm	—		
			3 „	„	dto.	—		
			3 „	„	0.4% HCl 20.ccm	—		
B	24.650	Beiderseitig Vag. u. Symp.	2 „	w. d. Verdauung	dto.	„ 3′, 30″ dunkelgelbe G. +++	15 „	17 „
			9 „	Nücht.	dto.	„ 1′, 20″ „ 2 gtt.		2gtt.
			37 „	w. d. Verdauung	HCl Pepton	„ 2′, 30″ „ +++	5 „	12 „
			52 „	„	0.4 % HCl 20.ccm	„ 7′ hellgelbe G. ++	20 „	5 „
			52 „	„	HCl Pepton	„ 1′, 50″ dunkelgelbe G. +++ „ 7′, 30″ wieder +++	15 „	20 „
			52 „	„	0.4 % HCl 20.ccm	—		
D	14.500	dto.	5 „	„	dto.	„ 10′, 20″ hellgelbe G. +		
			9 „	„	dto.	„ 4′, 30″ „ ++	15 „	25 „
E	17.500	N. gast. ant.	3 „	„	dto.	„ 2′ „ ++	13 „	40 „
			12 „	„	dto.	„ 6′, 30″ „ ++	5 „	10 „
			14 „	„	dto.	—		
F	13.600	Beiderseitig N. vagus.	2 „	Nücht.	dto.	„ 3′, 20″ „ ++	14 „	12 „
			3 „	„	0.5 % Milchsäure 20.ccm	„ 3′, 10″ „ ++	12 „	10 „
B	24.650	Beiderseitig Vag. u. Symp.	1 „	„	dto.	„ 3′, 45″ „ +++	15 „	70 „
			2 „	w. d. Verdauung	dto.	„ 7′ „ ++	10 „	15 „
			9 „	Nücht.	dto.	„ 1′, 30″ ++, 3′, 10″ +++	12 „	30 „
D	14.500	dto.	9 „	w. d. Verdauung	dto.	„ 4′, 30″ ++	10 „	14 „
E	17.500	N. gast. ant.	2 „	„	dto.	—		
			6 „	„	dto.	—		

Duodenum eintrat. Wenn man Salzsäure und Pepton zu gleichen Mengen in den oben angegebenen Konzentrationen vermischt anwendet, so findet kräftige Gallenausscheidung statt; die Wirkung ist dann sogar kräftiger als bei einzelner Anwendung der beiden Mittel. Aus meinen Experimenten geht keinerlei Einfluss der Resektion der N. vagus und sympathicus auf die Sekretion hervor. Magen und Pankreassaft wurden unverändert weiter abgesondert und der Magensaft reagierte immer sauer. Nach *Miyagi's* Versuchen ist die Acidität des Magensaftes nach Durchschneidung des N. vagus vermindert, steigert sich dann aber im Verlauf einiger Monate wieder bis zur Norm.

Wenn daher ein Hindernis für die Absonderung vorhanden ist, so besteht er nur im quantitativen Sinne. Es wird die Absonderungsfunktion durch die Hormonen befördert werden, auch kann das durch Pilocarpin geschehen.

Giesst man Salzsäure oder Milchsäure in das Duodenum, so wird, durch Funktion des Sekretins innerhalb 4—5 oder 10 Minuten durch Beförderung der Gallensekretion der Leberzellen beförderte Gallenausscheidung eintreten. Dabei entsteht durch Resektion der Nerven keinerlei Unterschied, weil die Hormonen sich in der Blutbahn bewegen uud daher unabhängig von den Nerven ihren Einfluss auf die Leber geltend machen. Spritzt man nun den neurotomierten Hunden Pilocarpin oder Morphin ein, so fliesst nach 2—3 Minuten zeitweilig Galle aus. Diese Erscheinung tritt bei Hunden mit gesunden Nerven nicht ein. Daraus ergibt sich, dass bestimmte Zeit nach der Resektion der Nerven der Tonus des Schliessmuskels von den angewendeten Giften nicht mehr beeinflusst wird. In der Wirkung des Adrenalins konnte ich hier keine Veränderung beobachten.

Bei Anwendung von Pilocarpin fliesst die dunkelgelbe Galle öfter aus. Die Ursache dafür ist in der krampfhaften Kontraktion der Brust und Bauchwand zu suchen. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die reflektorische Ausscheidung der Galle durch Einführung von Lösungen in das Duodenum unabhängig von dem Zentralnervensystem hervorgerufen werden kann. In diesem Falle wird die reflektorische Ausscheidung der Galle von der peristaltischen Bewegung des Darms beeinflusst.

Kritik der Ergebnisse.

Aus den obenerwähnten Experimenten geht zunächst einmal hervor, dass wenn eine bestimmte Flüssigkeit das Duodenum passiert, die Galle aus den Gallenwegen in das Duodenum ausgeschieden wird. Diese Flüssigkeit

besteht aus Eiweissen, Fetten oder ihren Zersetzungsprodukten; die austretende Galle war in den Gallenwegen aufgespeichert (in der Hungerzeit) und durch reflektorische oder die Wirkung von Hormonen von den Leberzellen auf's Neue sezerniert worden. Aus Farbe, Zähigkeit und Menge der im Anfang ausgeschiedenen Galle geht hervor, dass es sich dabei um Blasengalle handelt. Auch bei cholecystektomierten Hunden wird das Austreten dieser Galle beobachtet, doch nur in sehr geringer Menge. Diese Gallenausscheidung ist zweifellos durch reflektorische Funktion des Nervensystems verursacht, denn die Gallenausscheidung auf Duodenaleinspritzung von Cholagoga tritt wenigstens innerhalb einer Minute ein, während die Bestandteile der Flüssigkeit, nachdem sie von der Darmwand resorbiert wurden, um die Blutbahn zu durchlaufen und auf die Leber oder die Gallenblase zu wirken, dazu wenigstens 3 Minuten brauchen.

Im IV. Versuch erklärte ich die Funktion der reflektorischen Ausscheidung mit Erschlaffung des *Oddi*'schen Sphinkters durch Reizung der Duodenalschleimhaut. Die Kontraktion der Gallenblase habe ich nicht direkt nachgewiesen, doch muss eine Kontraktion der Gallenblase angenommen werden, da bei der Ausscheidung immer erst die Blasengalle, dann die gelblich dünne Lebergalle und zwischenhindurch intermittierend Blasengalle austritt, welche Erscheinung bei den cholecystektomierten Hunden nicht zu beobachten war. Aus dem Bau der Gallenblase und der Tatsache, dass die Ausscheidung nicht erfolgt, wenn der Füllungsgrad ein nur geringer ist, geht hervor, dass ihre Kontraktion zweifellos nur eine geringe ist. *Ishiyama*, der besondere Untersuchungen über die Gallenblasenfunktion anstellte, fand, dass der Tonus der Gallenblase durch Pepton Sekretin, Salzsäure und Magensaft erhöht wird und ferner, dass, unter Ausschliessung der Funktion des *Oddi*'schen Sphinkters mittels einer in den Choledochus eingeführten Glaskanüle, nach Einspritzung von Pepton, Salzsäure, Milch, Fleischextrakt oder Magnesiumsulfat die Blasengalle ausgeschieden wurde. Daraus geht hervor, dass durch gewisse Reizung der Duodenalschleimhaut reflektorisch die Kontraktion der Gallenblase und Erschlaffung des *Oddi*'schen Sphinkters hervorgerufen wird. Natürlich wird dabei auch die Lebersekretion erregt, doch ist nicht bestimmt, dass diese Anregung durch Reflex oder durch Hormonenwirkung geschieht. Wenn jedoch, wie das bei den Versuchen mit Fetten und Saüren eintrat, die Lebersekretion nach Verlauf einiger Zeit geschah, kann man sie auf Hormonwirkung zurückführen. Neuerdings haben nun *Auster* und *Crohn* die Behauptung aufgestellt, dass der Gallenausfluss nach Reizung mit Magnesiumsulfat, Natriumphosphat, Pepton, Natriumsulfat und Salzsäure auf Anregung der Sekretionstätigkeit der Leber zurückzuführen sei und dass

die Ausscheidung der in der Blase stagnierenden Galle ganz unmerklich sei. Sie beobachteten keinerlei Reaktion der Gallenblase auf Reiz, behaupteten aber, dass eine Kontraktion des Schliessmuskels stattgefunden habe. Zu denselben Schlüssen sind *Frazer* und *Diamord* auf Grund experimenteller Untersuchungen gekommen. Auf Grund ihrer Versuche kann aber die reflektorische Bewegung nicht rundweg geleugnet werden, denn diese Versuche haben sie an dem in der Rückenlage fixierten und narkotisierten Tiere ausgeführt. Auch bei denjenigen meiner Versuche, die ich unter den gleichen Bedingungen ausführte wie sie, war keine reflektorische Bewegung des Schliessmuskels zu beobachten, bei Kaninchen aber, bei denen keine Narkotica angewendet wurden und bei dem cholecystektomierten Duodenalfistelhund war die Reaktion deutlich. Wenn auch bei den Versuchen beim Hunde bei geöffnetem Duodenum auf Peptonapplikation nur ein Tropfen Galle austrat, so erfolgte doch nach Salzsäureapplikation, die auf die Sekretionstätigkeit der Leberzellen wirkt, das Austreten mehrerer Tropfen. Daraus erklärt sich, dass in der Narkose keine reflektorische Ausscheidung eintritt, während die Wirkungskraft der Hormonen auf dem Blutwege erhalten bleibt.

Diese reflektorische Gallenausscheidung tritt, wie im 2. Versuche erwähnt, bei Lähmung des N. vagus oder bei tetanischer Kontraktion des Schliessmuskels durch starke Reizung des genannten Nervens nicht zustande, weil dabei die Kontraktion der Gallenblase und die Erschlaffung des Schliessmuskels entweder beide gleichzeitig, oder aber jede für sich ihre Wirkung verlieren. Dagegen erhalten bei leichtem Reizungszustande der N. vagus oder N. sympathicus die Funktion der beiden Organe, gut und dann tritt die Ausscheidung deutlich in Erscheinung.

Pilocarpin und Physostigmin, die den N. vagus reizen, bewirken Kontraktion der Gallenwege. Die Tatsache der Gallenausscheidung bei Duodenalfistelhunden 10 Minuten nach der Pilocarpininjektion, die in meinem IV. Versuch in Erscheinung trat, hat man sich wohl so zu erklären, dass dieses Gift den Tonus des Schliessmuskels erregt und gleichzeitig Kontraktion der Gallenblase bewirkt. Nach 10 Minuten wird dann durch den erhöhten Innendruck in dem Gallenwege der durch Gallensekretion und Gallenblasenkontraktion entsteht, der erhöhte Tonus des Schliessmuskels ausgedrückt. Durch direkte elektrische Reizung des N. vagus wird der unterste Teil des Choledochus ebenso wie durch die genannten Gifte gereizt, doch geht dabei die Kontraktion z. T. in Lähmung über, welche vermutlich durch Ermüdung auf mehrmaligen elektrischen Reiz zurückzuführen ist. Durch die Wirkung der Gifte, die den peripheren Teil des N. vagus lähmen, wie Atropin und

Scopolamin, erschlafft der Schliessmuskel ebenso wie auch die anderen Teile des Gallenweges. Das ist einwandslos als Wirkung der Vagusreizung anzusehen. Unklar ist, was *Le Heux* an der Darmbewegung erörterte, ob das Atropin gegen das Cholin, das in den Gallenwegen vorhanden ist, wirkt. Cholin wird vermutlich nur spurenweise vorhanden sein, denn in normalen Fällen wirkt das Atropin ganz unsicher oder schwach und erst nach Verstärkung des Tonus des Schliessmuskel durch Pilccarpin, wird die Atropinwirkung deutlich. Die Giftwirkung auf den N. vagus ist bei dem lebenden Organ in situ ebenso wie bei dem exstirpierten, überlebenden die gleiche; bei Vagusreizung steigt der Tonus auf, bei Vaguslähmung tritt Erschlaffung ein, wie gross auch der Einfluss der umgebenden Gewebe sein mag.

Die Wirkung derjenigen Gifte, die den Sympathicus angreifen, ist bei den Versuchen am lebenden Tier und am resezierten, überlebenden Gewebe verschieden. Da das Nicotin auf die Sympathicusganglien in den Bauchorganen wirkt, ist diese Erscheinung ohne weiteres verständlich. Weniger verständlich dagegen ist, warum das Adrenalin bei Hunden und Kaninchen, beim lebenden Hunde und bei dem überlebenden Gewebe verschiedene Wirkung hat. Aber die Wirkung des Adrenalins ist bei Karnivoren und Herbivoren verschieden, z. B. wirkt es auf den Uterus der Katze anfangs erschlaffend, dann kontrahierend, während beim Kaninchen-Uterus von Anfang an Kontraktion eintritt. Die Wirkung des Adrenalins beim lebenden Hunde stimmt mit dem Versuch bei der elektrischen Reizung des Sympathicus überein; dabei kann man jedoch einen Einfluss des Duodenums nicht ausschliessen, denn, wie meine Versuche am Duodenum nach der Methode von *Uhlmann* und *Abelin* zeigten, setzen Adrenalininjektion ebenso wie elektrische Reizung des Sympathicus den Tonus des Duodenums herab, während, wenn man vorher Atropin injiziert, der Tonus durch Adrenalin mehr aufsteigt, und zwar habe ich nachgewiesen, dass dieses zeitliche Verhältnis mit dem bei meinen Versuchen am Choledochus übereinstimmt. Wie dem auch bei, es steht fest, dass durch Sympathicusreizung am lebenden Tiere eine Oeffnung der Papilla Vateri bewirkt wird, während bei dem überlebenden Gewebe im Gegenteil der Tonus verstärkt wird. Nun ist aber aus unbekannten Gründen der Erfolg der Adrenalinwirkung verschieden, so z. B. wirkt es auch auf den Blutdruck bei subkutaner und intravenöser Injektion verschieden, auch ist allbekannt, dass seine Wirkung auf den schwangeren und normalen Uterus verschieden ist. Bei *Ishikawa's* Versuchen erregte Adrenalin den Tonus der Ringmuskulatur des Darmes bei Degeneration der peripheren Fasern durch Durchschneidung der Nerven, die nach dem Dickdarm verlaufen. Nach *Bainbridge* und *Dale* erschlafft die Gallenblase normalerweise durch

Sympathicusreizung, und zwar des rechten N. splanchnicus major und diese Resultate sind dann umgekehrt, wenn der Blutdruck vermindert und der Tonusgrad ad minimum erniedrigt wird. Daher bejahten die beiden genannten Autoren das Vorhandensein von motorischer Faser im Sympathicus. Diese Ansicht war zuerst von *Fleese* geäussert worden. Bei meinen obenerwähnten Versuchen am Duodenum stellte ich eine Erholung des Tonus durch Adrenalininjektion nach Atropin fest. Da also die Wirkung des Adrenalins eine so verschiedene ist, muss ich bei meinen Versuchen verschiedene Punkte berücksichtigen um zu einem Schlusse zu kommen. Zunächst ist die operative Verletzung bei der Abpräparierung des D. choledochus zu berücksichtigen, aber beim Hunde ist der Tonus des resezierten und überlebenden Choledochus höher als beim lebenden Tier und auch bei durch Pilocarpin und Cholin erhöhtem Tonuszustand trat nach Adrenalin-Applikation weiteres Aufsteigen des Tonus ein. Es ist also der Einfluss der Operation auf die Verscheidenheit der Adrenalinwirkung nicht der Rede wert. Dann berücksichtigte ich die Möglichkeit, dass durch irgendwelchen Bestandteil der *Tylode*'schen Lösung eine chemische Veränderung des Adrenalins eingetreten sein könnte. Ich benutzte daher *Ringer*'sche Lösung und entfernte auch das Natrium bicarbonicum daraus. Das Ergebnis wurde dadurch nicht verändert. Ferner berücksichtigte ich auch die Möglichkeit eines Einflusses durch Blutdruckveränderung, aber der untere Teil des Choledochus ist gefässarm und es ist undenkbar, dass bei dem resezierten Gewebe der Blutdruck verändert wird. Bequem ist die Annahme von *Fleese*, *Bainbridge* und *Dale*, dass im Sympathicus zwei Arten von Fasern, motorische und hemmende, enthalten seien, aber es fehlt dieser Annahme der sichere Grund.

Bei meinen Versuchen war die Wirkung der elektrischen Reizung auf beide N. splanchnici etwas verschieden. Hauptsächlich durch linksseitige Reizung wird die Papilla Vateri eröffnet, dasselbe geschieht auch bei rechtsseitiger Reizung, doch tritt hier auch manchmal die entgegengesetzte Erscheinung hervor, ebenso wie bei der Adrenalinwirkung auf das überlebende Gewebe, d. h. Tonussteigerung. Daraus und aus den anatomischen Verhältnissen, nach denen die Gallenblase hauptsächlich durch die rechtsseitige Nerfenfasern beherrscht werden muss, behaupte ich, dass die eigentliche Wirkung der Sympathicusreizung auf den Choledochusschliessmuskel beim Hunde eine den Tonus steigernde und beim Kaninchen eine ihn erschlaffende ist; die am lebenden Tiere erhaltenen Ergebnisse sind grösstenteils durch den Eifluss des Duodenums bedingt.

Diese an Hunden erhaltenen Ergebnisse gehören vielleicht mit zu den Ausnahmen von der *Langley*'schen Regel, ebenso wie ja auch beim Uterus,

trotz der doppelten Innervation durch Sympathicus und Parasympathicus, bei Reizung beider Nerven der Tonus gleichwertig gesteigert wird und wie die Spannung der quergestreiften Muskeln, wie das *Shinozaki* experimentell festgelegt hat, durch Reizung beider Nerven gesteigert wird. Um diese Verhältnisse klarzulegen, bedarf es indessen noch eingehender Untersuchungen.

Die Wirkung des Adrenalins auf die Gallenblase ist bei dem lebenden Tiere wenigstens keine die Kontraktion hervorrufende. In diesem Sinne stimmen die Resultate meiner Versuche mit denen von *Bainbridge* und *Dale* überein. Nach *Ishiyama's* Versuchen ist der Tonus der extirpierten und überlebenden Gallenblase, entgegen den von *Lieb* und *Mc. Whorter* erhaltenen Resultaten, bedeutend erhöht.

Daraus, dass in pathologischem Zustande, wie bei der Applikation von Giften oder Nervenreizung, die Gallenblase und der Sphinkter dieselbe Reaktion ergeben, geht hervor, dass die physiologische Ausscheidung der Galle in das Duodenum durch Reizung der Schleimhaut von der Kontraktion der Gallenblase und gleichzeitig von der Erschlaffung des Sphinkters abhängt.

Zusammenfassung.

1) In der Hungerzeit wird, ausser durch die Leertätigekit, die Galle nicht in das Duodenum ausgeschieden, doch kommt bei Reizung mit bestimmten Flüssigkeiten reflektorische Gallenausscheidung in Erscheinung. Wenn man ferner dem Hunde Milch verabreicht, so fliesst die Galle, 5 Minuten bevor die Milch das Duodenum erreicht, in das Duodenum aus.

2) Pepton, Milch und Fleischextrakt sind starke Cholagoga, danach folgt als solches Magnesiumsulfat

3) Salzsäure, Milchsäure und Essigsäure, Olivenöl und Seife befördern die Gallenausscheidung und regen gleichzeitig die Pankreas-und Gallensekretion der Leberzellen an.

4) Verdauungsfermente wie Diastase, Pepsin, Pankreatin und Galle, auch Natrium salycilicum und Natrium bicarbonicum haben keinen Einfluss auf die Gallenausscheidung. Pepsin zeigt zeitweise positive Reaktion, doch ist diese ganz unzuverlässig.

5) Wenn die Gallenblase extirpiert wird, so fliesst die Galle anfangs auch im Hungerzustande aus Diese Inkontinenz lässt aber allmählich nach und nach 2 bis 7 Wochen ist die Kontinenz völlig wiederhergestellt. Der Choledochus erweitert sich in solchem Falle und zeigt Resorptionsfähigkeit, er bietet also Kompensation für die verloren gegangene Gallenblase.

6) Der *Oddi'sche* Sphinkter hält konstanten Tonus, er schliesst den unteren Teil des Choledochus ab und verhindert so einen unnötigen Gallenaflususs. Der Tonusgrad beträgt bei Kaninchen 70—150 mm, durchschnittlich 96 mm, bei Hunden 120—200 mm, durchschnittlich 148 mm Druck einer Wassersäule. Am überlebenden Choledochus zeigen sich keine grossen Unterschiede hiervon.

7) Durch Magenfüllung wird der Strom im unteren Teile des Choledochus, hauptsächlich durch mechanische Ursachen, beeinträchtigt.

8) Pilocarpin und Physostigmin erregen den Tonus des *Oddi'schen* Schliessmuskels und der Gallenblase fast bis zur tetanischen Kontraktion. Nach 10 Minuten wird die Galle durch den Schliessmuskel mit maximaler Erhöhung des Innendrucks der Gallenwege ausgedrückt.

9) Atropin und Scopolamin wirken erschlaffend auf den Schliessmuskel und die Gallenblase. Durch Anwendung nur kliner Mengen von Atropin kontrahiert der Choledochus auf kurze Zeit, in mittleren Mengen geht er nach vorübergehender Kontraktion zur Lähmung über und bei Applikation einer grossen Dosis erschlafft er von Anfang an. Die Gallenausscheidungsmenge ist bei beiden Giften unbestimmt, und richtet sich nach dem Füllungsgrad der Gallenblase.

10) Adrenalin lässt bei lebenden Kaninchen meistenteils den Choledochus kontrahieren, bei dem überlebenden Schliessmuskel indessen bewirkt es Erschlaffung. Bei lebenden Hunden wirkt es erschlaffend auf Choledochus und Gallenblase, bei dem überlebenden Schliessmuskel indessen erregt es dessen Tonus. Der Choledochus des Hundes, der anfangs durch Atropin erschlaffte, kontrahiert bei nachfolgender Adrenalinapplikation. Die Wirkung beim lebenden Tier ist die gleiche wie die auf den Tonusgrad des Duodenums.

11) Nicotin lässt bei Kaninchen Kontraktion des Choledochus erscheinen, beim lebenden Hunde bewirkt es zuerst Erschlaffung, dann Kontraktion des Choledochus. Durch Anwendung von kleinen Mengen wird die Galle ausgeschieden, weil dabei die Erschlaffung lange dauert. In grossen Mengen angewandt tritt keine Gallenausscheidung ein, weil dann die Kontraktion zu schnell eintritt. Auf den überlebenden Schliessmuskel des Hundes hat Nicotin eine schwach kontrahierende Wirkung.

12) Morphin und Strychnin bewirken Kontraktion des Choledochus, jedoch nur undeutlich. Coffein bewirkt Erschlaffung.

13) Auf elektrische Reizung des Vagus reagiert der *Oddi*'sche Schliessmuskel mit Kontraktion, zeitweise entsteht eine Minute nach der Reizung deutliche Erschlaffung.

14) Bei Reizung des Sympathicus wird der Choledochus deutlich geöffnet, doch entsteht zeitweise Kontraktion bei Reizung des rechtsseitigen N. splanchnicus major. In der grösseren Zahl der Fälle zeigt die Reizung des linksseitigen N. splanch. major nach der Atropininjektion keinen Einfluss und bei Reizung des rechtsseitigen tritt dann mehr oder weniger Neigung zur Kontraktion ein.

15) Durch direkte Reizung des Pylorusteils des Magens wird, wenn tetanische Peristaltik eintritt, Schliessung des Choledochus bewirkt.

16) Reizung der Duodenalschleimhaut mit Cholagoga ruft Eröffnung der Papilla Vateri hervor. Bei Unterbrechung des vegetabilen Nervensystems kann dieselbe Wirkung entstehen, was auf die peristaltische Bewegung des Duodenums zurückzuführen ist.

17) Bei Vaguslähmung oder bei tetanischer Kontraktion des Schliessmuskels durch starke Reizung, kommt die reflektorische Ausscheidung auf Reizung der Duodenalschleimhaut mit Cholagoga nicht mehr in Erscheinung, bei leichten Reizzuständen des Vagus und Sympathicus dagegen besteht keinerlei Einfluss auf die Gallenausscheidung.

Literatur.

1) **Archibald**, Seventeenth Internat. Cong. of Med., London, 1913. Zit. nach **Meakins**.
2) **Aschoff u. Bacmeister**, Die Cholelithiasis. Jena 1900.
3) **Auster & Crohn**, Amer. Journ. of Med. Sci., Vol. 164. 1922.
4) **Asher**, Ref. im Zentralbl. f. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels, N. F., 1011, No. 5.
5) **Babkin**, Die äussere Sekretion d. Verdauungsdrüsen. Berlin 1914.
6) **Bainbridge & Dale**, Journ. of Physiol., Vol. 33, 1905.
7) **Barber**, Annals of Surgery, 1919, No. 5.
8) **Bayliss & Starling**, Journ. of Physiol. Vol. 28, 1902.
9) **Bickel u. Katsch**, Chirurg. Technik z. norm. u. pathol. Physiol. Berlin 1912.
10) **Brown**, Journ of Amer. Med. Assoc., Vol. 75, 1920, P. 1414.
11) **Cohnheim**, Zeitschr. f. biolog. Technik, Bd. 1, 1909.
12) **Derselbe**. Münch. med. Wochenschr., 1907.
13) **J. Diamond**, Amer. Journ. of Med. Sci., Vol. 166, No. 6, 1923.

14) Dogiel, Arch. f. Anatomie, 1899.
15) Courtade et Guyon, Zit. nach Rost u. Reach.
16) Doyon, Ref. im Zentralbl. f. Physiol., Bd. 9, 1866.
17) Editorial, Journ. of Amer. med. Sci., Vol. 74, No. 24, 1920.
18) Einhorn, Berlin. klin. Wochenschr., No. 12, 1910.
19) Derselbe, Journ. of Amer. Med. Assoc., Vol. 66, p. 1, 1916.
20) Ellinger, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., 1902.
21) Falkenhausen, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 92 1922.
22) Fleig, Zit. nach Bainbridg u. Okada,
23) Frazer, Journ. of Amer. Med. Assoc., Vol. 79, No. 19, 1922.
24) Freese, Johns Hopkins Hospit. Bull., Vol. 16, 1905.
25) Gley, Ref. im Zentralbl. f. ges. Phys. u. Path. N. F. 1911, No. 11.
26) Gross, Münch. med. Wochenschr., 1910, S. 1177.
27) Haberer u. Clairmont, Verhandl. d. Deutsch. Gesell. f. Chir., 33, 1904
28) Dieselben, Arch. f. klin. Chir., Bd, 73, 1904.
29) Haidenhein, Pflügers Arch., Bd. 19.
30) Hecht u. Mantz, Deutsch. med. Wochenschr. No. 13 1922.
31) Helly, Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 54
32) Hendrikson Anat. Anz., Bd. 17, 1900.
33) Hohlweg, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1912, Bd. 108.
34) Ignatowski, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap., Bd. 16, H. 2, 1614.
35) Inoue, Kyoto Igaku Zasshi, Japan, Bd. 20 H. 3.
36) Ishikawa, Mitteil. a. d. med. Fakult. d. kaiserl. Kyushu-Universität, Fukuoka, Japan Bd. 7, 1923.
37) Iwanaga, Ebenda.
38) J. Berg, Ref. im Zentralbl. f. Chir., 1919, No. 9.
39) Kehr, Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 8.
40) Klee u. Klüpfel, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 27, 1914.
41) Kuthe, Zit. nach Okada.
42) Langley, Journ. of Physiol, Vol. 27, 1901.
43) Lieb & Mc. Whorter Journ. of Pharm. & Exper. Therap., Vol. VII, 1915.
44) Le Heux, Pflügers Arch., Bd. 179, 1920.
45) Lyon, Journ. of Amer. Med. Assoc., Vol. 73, 1919.
46) Mann, Collected Papers of Mayo Clinik, Vol. X, 1915.
47) Meakins, The British Med. Journ., No. 3208, p. 983, 1922.
48) Meltzer, Amer. Journ. of Med. Sci., Vol. 153, 1917.
49) Meyer u. Gottlieb, Exper. Pharmakologie, 5. Aufl., 1921.
50) Miyake, Chirurgie d. Gallenwege Japan. Chirurg., Bd. 8, Tokio 1919.
51) Naunyn, Klinik d. Cholelithiasis, Leipzig 1892.
52) Derselbe, Deutsche med. Wochenschr., 1911, No. 44.
53) Neubauer, Biochem. Zeitschr., Bd. 109, 1920.
54) Oddi, Arch, ital. de Biol., T. 8, 1887 Zit. nach Rost.
55) Okada, Journ. of Physiol., Vol. 49, 1915.
56) Pawlow, Ergebn. d. Physiologie, Bd. 1, S. 246.
57) Pribram Berlin. klin. Wochenschr., 1915. No. 1.
58) Ratherford, Trans. of Royal Soc. f. Edinburgh, Vol. 29, Zit. u. Rost.
59) Reach. Zentralbl. f. Physiol., Bd. 26, 1913, No. 26.
60) Derselbe, Wien. klin. Wochenschr., 1914, No. 4.

61) Derselbe, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharn., Bd. 85, 1919.
62) Rost, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 26, 1913.
63) Derselbe, Patholog. Physiologie d. Chirurgen. Leipzig 1920.
64) Rous & Mc. Master, Journ. of. Exper. Med., Vol. 34, 1921.
65) Sawitsch, Ref. im Zentralbl. f. ges. Phys. u. Path. N. F. 1911, No. 13.
66) Shinozaki, Fukuoka Ikadaigaku Zasshi, Japan, Bd. 15, No. 6, 1922.
67) Smithies, Karshner & Oleson, Journ. of, Amer. Med. Assoc., 1921, No. 26.
8) Stepp, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 86. 1920, No. 5-6.
69) Uhlmann u. Abelin, Zeitschr. f. exper, Path. u. Therap., Bd. 21, H. 1, 1920.
70) Walzel, Arch. f. klin. Chir., Bd. 114. H. 4, 1920.
71) Weinberg, Ref. im Zentralbl. f. ges. Phys. u. Path., N. F., 1911, No. 1.
72) Wertheimer, Comp. rend. Soc. de Biol., T. 55. 1903. Zit nach Rost.
73) Werelius, Axel, Surg., Gynec. & Obst., Vol. 25, 1917.
74) W. H. Gaskell, The Involuntary Nervous System. London 1920.
75) Zondek, Deutsche med. Wochenschr., 1921, No. 50.

Aus der I. Chirurgischen Klinik der Kaiserlischen *Kyushu*-Universität zu *Fukuoka, Japan.*
(Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake.)

Experimentelle Untersuchungen über die Funktion der Gallenblase bei der Gallenausscheidung in das Duodenum, insbesondere über ein Hormon in der Gallenblasenwand und über den Wirkungswechsel von Adrenalin auf die Gallenblase.

Von

Dr. med. FUKUJIRO ISCHIYAMA.
Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 5. März 1924.*)

I. Kapitel.

Einleitung

Bei der Ausscheidung der Galle in den Darmkanal spielt die Gallenblase mittels des *Oddi*'schen Sphinkters eine wichtige Rolle. Welche Bedeutung und welche Funktion hat nun die Gallenblase? Mit Bezug auf den Innendruck in den Gallenwegen und in der Gallenblase, auf die Lebergalle und die Gallenblase, die Resorptionswirkung derselben und auf die Innervation der Gallenblase sind bereits viele experimentelle Untersuchungen vorgenommen worden, ist viel diskutiert worden, und doch können wir dieses Kapitel noch nicht als abgeschlossen ansehen.

Nun gibt es kein Organ, das seine eigene Funktion aus sich selbst heraus ausführen könnte, sondern es führen alle Organe ihre Funktionen nur durch Zusammenwirkung mit anderen Organen aus. In einer bestimmten Weise Organe zu studieren, die für einen Lebensvorgang den gleichen Zweck haben, ist ohne weiteres die beste und sicherste Methode zum Ziele zu kommen. In dieser Absicht hat s. Zt. unser hochverehrter Chef, Herr Prof. Dr. *H. Miyake*, meinem Kollegen *H. Iwanaga* das Thema "Ueber die Funktion des Sphinkters Oddi" gegeben und mich mit der gleichen Aufgabe: "Ueber die Funktion der Gallenblase" betraut.

Bei genauerem Studium meiner Aufgabe habe ich nun gefunden, dass es auf diesem Gebiete noch vielerlei noch nicht aufgeklärte Fragen gibt, die auch in der Literatur noch nirgends erwähnt sind; ja, von Fragen, die bereits entschieden zu sein schienen, ist doch noch manche Unklarheit zurückgeblieben, wie man z.B. die Funktion des *Oddi*'schen Sphinkters, bei der Anwendung des Duodenalfistelhundes für die Untersuchung der Kontraktionsbewegung der Gallenblase im lebenden Körper ignoriert hat, und wie weiterhin z. B. das Fehlen einer normalen Lage der Gallenblase, trotzdem man diese Erscheinung auf eine Kontraktion der Gallenblase des lebenden Körpers zurückgeführt hat, die Entstehung der automatischen Bewegung der Gallenblase unberücksichtigt geblieben sind und weiterhin die Tatsache, dass man bei der Bestimmung der Innervation der Gallenblase immer vorausgesetzt hat, dass ein angewendetes Gift immer in normaler Weise wirkt. Und das sind alles sehr wichtige Fragen.

Bei den zu meinem Thema angestellten Versuchen habe ich unter eingehender Berücksichtigung der obenerwähnten Punkte gleichzeitig auch Studien über die Beziehungen zwischen dem Sekretin zur Gallenblase, über die Frage des automatischen Zentrums der Gallenblase und über die innersekretorische Tätigkeit derselben, über die sich in der Literatur keine Angaben finden, angestellt. Ich wäre für eine Kritik der in Nachfolgendem mitgeteilten Versuchsergebnisse allen Herren Kollegen zu grossem Danke verpflichtet.

Ein Eingehen auf die Literatur habe ich mir hier versagt; ich habe sie vielmehr im Zusammenhang mit meinen Versuchen und in der Epikrise so weit als möglich angezogen.

II. Kapitel.

Experimente über die Funktion der Gallenblase bei Ausscheidung der Galle in den Darmkanal beim lebenden Tier unter Ausschaltung des *Oddi*'schen Sphinkters.

In der Literatur finden sich die folgenden drei Methoden angegeben: 1) Gallenblasenfistel. 2) *Pawlow*'sche Ductus choledochus-Fistel. 3) Duodenalfistel.

Durch das erstere Verfahren, bei dem eine Fistel an der Gallenblase angelegt wird, wird die Gallenblase schon in nicht unerheblicher Weise geschädigt, sodass man dabei nicht annehmen kann, dass die Gallenblase während des Versuchs normal funktioniert, ganz abgesehen davon, dass durch die Ausscheidung der ganzen Galle nach ausserhalb des Körpers Stoffwechselstörungen eintreten müssen. Bei diesem Verfahren wird die ganze Galle, direkt von der Gallenblase aus, nach ausserhalb des Körpers ausgeschieden, sodass von einer Ausscheidung in den Duodenalkanal nicht die Rede sein

kann. Auch bei dem zweiten Verfahren sind Stoffwechselstörungen durchaus im Bereich der Möglichkeit und dazu sind Verletzungen der in der wichtigsten Lage befindlichen Nerven so gut wie unvermeidlich. Wie *Kohnheim u. Klee*, *Rost*, *Klee* und *Klüppel* diese Methode zu ihren experimentellen Untersuchungen benützten, so fand auch ich sie für besonders zweckmässig um die Ausscheidung der Galle in den Darmkanal zu beobachten. Aber von den mittels dieses Verfahrens beobachteten Verhältnissen bei der Gallenausscheidung in das Duodenum darf man nicht auf die Funktion der Gallenblase schliessen. Die neueren Arbeiten von *Reech* und *Iwanaga* haben Klarheit in die funktionelle Tätigkeit des *Oddi*'schen Sphinkters, über den wir bisher nur wenig wussten, gebracht und uns gezeigt, dass der *Oddi*'sche Sphinkter bei der Ausscheidung der Galle in den Darm eine wichtige Rolle spielt, so dass man seine Funktion nicht vernachlässigen darf. Trotzdem haben genannte Autoren die Ergebnisse ihrer Arbeiten nicht ausgenützt. Wenn man wissen will, wie die Gallenblase bei der Ausscheidung der Galle in das Duodenum des lebenden Tieres funktioniert, so muss man unbedingt die Funktion des *Oddi*'schen Sphinkters beseitigen und die Ausscheidung in den Darmkanal nicht stören. Ich habe mich deshalb bemüht jede Stoffwechselstörung während des Versuchs und in der Versuchspause, vor allem aber Verletzung der Nerven absolut zu vermeiden. Ich habe dann durch die folgende Methode, mit der ich alle meine Versuche durchführte, relativ einwandfreie Resultate erhalten.

I. Versuchsmethode.

Ich habe mit Morphin oder mit Morphium und Chloroform narkotisiert, dann habe ich an der Gegenseite der Papilla Vaterii eine Duodenalfistel angelegt. Vor der Fixation der Metallkanüle an der Darmwand habe ich durch die Schnittwunde des Darms die Papilla Vaterii gesucht und dann ein kleines Winkelrohr von 3—4 cm Länge in den Ductus choledochus eingeführt. Die äussere Mündung dieses Glasrohrs habe ich mittels Gummirohrs mit einem Metallrohr verbunden, das mit dem Kanal in Verbindung stand.

An der Rohrwand habe ich, um eine Verstopfung während der Versuchspause zu vermeiden, einige Löcher angelegt; dadurch scheint die Ausscheidung der Galle in den Darmkanal sichergestellt zu sein. Die Unterbindung des Glasrohrs mit dem Gallengang verletzt manchmal die Gefässe und Nerven und gleichzeitig nekrotisiert der Gallengang nach einigen Tagen und wird vorübergehend abgeschaltet, dann aber werden die Seidenfäden in das Duodenum abgestossen und aus dem Körper ausgeschieden, während nur das Glasrohr übrigbleibt. Es vereinigen sich dann die abgeschalteten Gallengänge wieder, als hätte man mit einem Faden ein Stück Eis unterbunden.

Ich habe daher mich dieser Methode nicht bedient, sondern mehrere grössere und kleinere Glasrohre vorbereitet und, je nach der Grösse des Gallengangs, die grösste in denselben einführbare Röhre gebraucht und dann den Glaskanal mit der Metallkanüle fest verbunden. Bei dieser Methode ist die Ausscheidung der Galle in den Darmkanal von der Wirkung des *Oddi*'schen Sphinkters nicht beeinflusst. Durch die Enge des Rohrs und die Klebrigkeit der Galle, träufelt die Galle nicht, sondern es bedarf einer Aufsteigerung des Innendrucks in den Gallengängen um eine Gallenausscheidung hervorzurufen. Die Ausscheidung der Galle ist unabhängig von der aus der Leber ausgeschiedenen Galle, sondern vielmehr ist die Ausscheidung der Galle in den Darmkanal abhängig von einer Steigerung des Tonus des Gallenblasenmuskels und einer durch die Kontraktion der Gallenblase bedingten Steigerung des Innendrucks des Gallengangs. Diese Tatsachen sind für meine Versuche von grosser Bedeutung. Ich habe die Duodenalfistel unter der beschriebenen Ausschaltung des *Oddi*'schen Sphinkters nach der *Pawlow*'schen Methode, wie sie von *Bickel* und *Katch* beschrieben worden ist, an die Bauchwand fixiert. (Fig. 1)

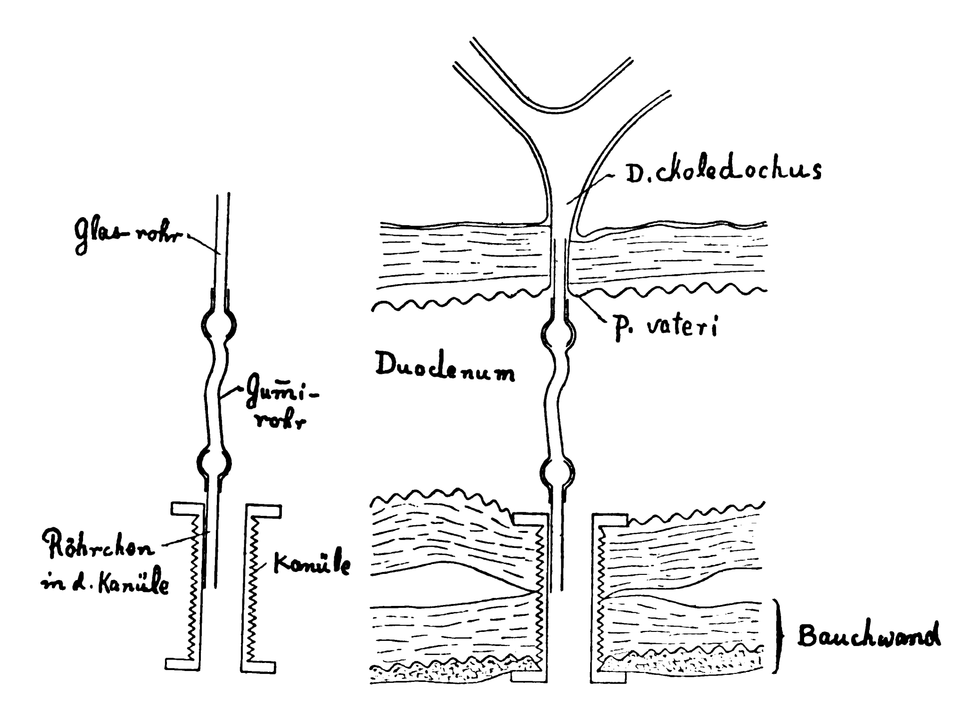


Fig. 1.

Bei solchen Fistelhunden aber gibt es bei dem Durchgang der Nahrung durch das Duodenum einige Störungen, wenn die Nahrung vor das Gummirohr stösst, oder durch Verschluss der Seitenlöcher des Gummirohrs und auch sonst bei der Messung der Gallenausscheidung nach dem Darmkanal. Ich habe deshalb nach der Ausscheidung des Pylorus Gastroenterostomie ausgeführt um die oben erwähnten verschiedenen Störungen zu vermeiden. Für die Ausschaltung des Pylorus des Magens habe ich mich der *Miyake*'schen Methode bedient, um die Nerven und Gefässe möglichst zu schonen und um gleichzeitig einwandsfrei zum Ziele zu kommen. Bei den Versuchen habe ich den Tieren vom Nachmittage vor dem Versuchstage an nichts mehr gegeben, wegen der Sekretionsstörungen durch Inanition, aber viel Wasser gegeben und vor der Fixation auf dem Operationstische Harn und Kot entleeren lassen. Alsdann erfolgte Entkorkung der Duodenalfistel und Ausspülung mit physiologischer Kochsalzlösung zur Beseitigung des Schmutzes, dabei träufelt Galle aus der Gallengangsfistel, es tritt der Zustand des sog. Gallenträufelns ein: 5—15 Tropfen in der Minute.

Allmählich vermindert sich die Zahl der Tropfen, nach 5—15 Minuten träufelte die Galle in der bestimmten Zahl; alsdann führte ich das Versuchsmittel in die Duodenalfistel ein oder aber beobachtete den Einfluss von Medikamenteninjektion auf die Gallenausscheidung. Bei der Entkorkung fliesst manchmal eine dicke bräunlich-schwarze Galle aus, was auf Verstopfung in dem Gallengang durch Verschluss des Gummirohrs mit Schleimmassen oder Speisestückchen zurückzuführen ist. Natürlich wird bei solchen Fällen, oder auch bei den Fällen, in denen die Galle ganz frei aus dem Seitenloch ausgeschieden wird, durch den freien Verkehr des Gallengangs mit dem Duodenum in den meisten Fällen nach ein paar Tagen die Galle durch Bakterieninfektion stark stinken und sich trüben. Man muss also den Versuch ein paar Tage nach der Operation ausführen, wenigstens aber innerhalb einer Woche und das ist ein Fehler dieser Methode.

II. Versuche mit Eingiessung von Cholagoga.

Es ist eine experimentell und klinisch nachgewiesene Tatsache, dass durch Eingiessung von Cholagoga in das Duodenum eine Steigerung der Gallensekretion der Leber und gleichzeitig eine Ausscheidung der in der Blase vorhandenen Galle in das Duodenum bewirkt wird. Wir wissen aus den Versuchen von *Cohnheim*, *Klee*, *Rost*, *Klee* und *Klüppel*, *Iwanaga* und *Okada*, dass Pepton, Fleischextrakt, Kuhmilch und Magnesiumsulfat unter den verschiedenen Cholagoga die stärkst wirksamen Mittel sind, und dass Salzsäure, Milchsäure, Olivenöl und medizinische Seife die Gallen und Pankreassaft-

Sekretion verstärken und gleichzeitig die im Gallenweg retentierte Galle reflektorisch zur Ausscheidung bringen. *Meltzer* erkannte experimentell, dass durch Eingiessung einer gesättigten Lösung von Magnesiumsulfat in das Duodenum die Ausscheidung der Galle befördert wird. Auf Grund dieser Tatsache hat dann *Lyon* die Duodenalfistel von *Einhorn* und *Gross* für die Diagnose und Therapie der Erkrankungen des Gallenwegs klinisch verwendet. Danach haben auch *Brown*, *Stepp*, *Hecht* und *Manz* und *Inoue* u. A. die Duodenalfistel angewendet und Untersuchungen über den Zustand der Gallenausscheidung durch Eingiessung von Cholagoga beim Menschen angestellt und gefunden, dass die erhaltenen Resultate fast gänzlich mit den Resultaten der oben erwähnten Tierversuche übereinstimmen.

Diese Untersuchungen über die Gallenausscheidung beziehen sich auf die normale Gallenblase oder auf Verhältnisse bei denen die Gallenblase exstirpiert worden war. Ich habe nun aber schon in der Einleitung kurz darauf hingewiesen, dass zur Gallenausscheidung eine Aufsteigerung des Innendrucks in dem Gallengang, besonders aber eine Aufsteigerung des Gallenblasenmuskeltonus und die Kontraktion der Gallenblase, und gleichzeitig die Erschlaffung des Sphinkters des Ductus choledochus notwendig ist. Dass bei der sogenannten reflektorischen Gallenausscheidung durch die Cholagoga eine Erschlaffuug des Sphinkters am Ductus choledochus vorkommt, ist schon von *Iwanaga* experimentell nachgewiesen worden. Die Versuche der oben genannten Autoren stimmen, was den Gehalt der ausgeschiedenen Galle an Bilirubin und ihre Viscosität verglichen mit der Blasengalle, angeht, überein, und man kann weiterhin vermuten, dass wegen der Kürze der Zeit von der Injektion der Cholagoga bis zur Ausscheidung der Galle, genannte Autoren angenommen haben, dass die in der Gallenblase retinierte Galle reflektorisch ausgeschieden worden sei. Trotzdem aber ist es möglich, dass bei solchen Fällen, wie denen von *Einhorn*, *Auster* und *Crohn* die Ausscheidung der Galle nicht durch eine Kontraktion der Gallenblase, sondern nur durch Steigerung der Sekretionsfähigkeit der Leber und Erschlaffung des Sphinkters *Oddi* verursacht worden ist. Um hier zu einem endgültigen Schlusse zu kommen, muss man die Sekretionstätigkeit der Leber und die Funktion des Sphinkters *Oddi* ausschliessen, aber es ist die Ausschliessung der ersteren sehr schwer. Ich habe deshalb meine Versuche mit Fistelhunden, bei denen ich die Funktion des Sphinkters *Oddi* ausschaltete, ausgeführt. Es lässt sich aber durch diese Methode nicht einwandfrei feststellen, ob die Aufsteigerung des Innendrucks des Gallenwegs, ausser einer Kontraktion der Gallenblase, durch die Sekretionssteigerung der Leber bewirkt wird und man kann also diese Methode nicht als die beste empfehlen; aber andererseits ist es nicht

so schwer, bei der ausgeschiedenen Galle zu entscheiden ob es sich um Lebergalle oder Blasengalle handelt.

I. Versuche mit Pepton.

Dass Pepton die Sekretion der Galle steigert, ist eine längst bekannte Tatsache. Wenn wir die über das Wesen dieser Wirkung bekannten Theorieen betrachten, so lassen sich drei verschiedene Ansichten unterscheiden, von denen die erste eine reflektorische Sekretionssteigerung der Leberzellen, die zweite eine Sekretionssteigerung der Leber durch Hormone und die dritte eine reflektorische Ausscheidung der im Gallenwege retenierten Galle annimmt.

Diejenigen Forscher, die ihre Untersuchungen mittels der Gallenblasenfistel durchgeführt haben, haben sich zu der ersten und zweiten Theorie und diejenigen, die sich des Duodenalrohrs und der Duodenalfistel bedienten, zu der dritten, bekannt.

Nach intravenöser Injektion von Pepton oder nach Eingiessung desselben in grossen Mengen in den Magen oder in das Duodenum (100—300 ccm) wird vermehrte Gallenausscheidung beobachtet, die Autoren aber, die mit Hilfe der Duodenalfistel ihre Untersuchungen gemacht haben, behaupten, dass die Ausscheidung der Blasengalle nach Injektion von 10—30 ccm 3—5%igen Peptonwassers zwar bedeutend wird, dass jedoch die Sekretionsvermehrung der Lebergalle nicht so bedeutend ist. Vor allem lehnt *Rost* die Annahme einer reflektorischen Sekretion der Leberzellen ab, ferner behauptet *Doyon* auf Grund seiner Beobachtungen, dass Pepton die Gallensekretion hemme, und die Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase reize. *Ellinger* beobachtete, dass die Gallenblase durch intravenöse Injektion von Pepton kontrahiert. Nun aber haben neuerdings *Auster* und *Crohn* Versuche veröffentlicht, in denen sie bei narkotisierten Hunden das Duodenum aufgeschnitten und den Papillarteil entblössten. Sie fanden dabei, dass die vermehrte Gallenausscheidung nach Applikation von Pepton oder anderen Cholagoga auf eine Sekretionssteigerung der Leber zurückzuführen ist und nicht auf eine blosse Ausscheidung der in der Blase retenierten Galle. Diese Versuche sind aber unter Narkose, während einer Operation ausgeführt worden, sodass die Wirkung feinerer reflektorischer Vorgänge durch diese Methode evtl. verloren gegangen sein kann. Die Versuche derjenigen Autoren, die sich der Duodenalfistel bedienten, haben erwiesen, dass für die Gallenausscheidung unter den verschiedenen Cholagoga das Pepton das wirksamste ist. Ich habe deshalb auch hauptsächlich Pepton gebraucht, weil ich mich bei meinen Versuchen ebenfalls der Duodenalfistel bedient habe. Ich habe 10 ccm einer 5% igen Peptonlösung (Shiono) in die Fistel eingegossen. Vor der Eingiessung floss die Galle tropfenweise aus der

Tabelle I.

Einspritzung von 5 % Pepton (Shiono)

Name u. Körpergewicht des Hundes (Kg).	Datum der Operation.	Datum des Versuchs.	Einspritzung.	Sekretion.	Dauer der Sekretion	Beginn des Ausflusses nach Einspritzung.	Bemerkung.
A 6.000	2/XII 1921	3/XII 1921	10 c.c.	—	—	—	—
B 18.000	6/XII „	7 „ „	„	Blasengalle 5 c.c.	15m	1·½ m.	Nüchtern,
C 20.000	12/XII „	14 „ „	„	Blasengalle 10 c.c.	15m	3 m.	in Verdanung, incontinenz.
D 21.000	19/XII „	20 „ „	„	—	—	—	
dgl.	„	23 „ „	„	Blasengalle	—	4 m.	Nüchtern, incontinenz.
dgl.	„	„	„	Blasengalle 3 Tropfen	—	3 m.	„
dgl.	„	24/XII „	„	Lebergalle			„
dgl.	„	27 „ „	„	„		3 m.	„
dgl.	„	5/I 1922	„	Lebergalle 5-6 gtt. in 1 M.		1 m.	„
E 9.000	10/I 1922	10 „ „	„	Blasengalle		1 m.	in Verdanung, incontinenz.
dgl.	„	15 „ „	„	Blasengalle 30 c.c.	1 std.	1 m.	Nüchtern, incontinenz.
F 14.000	17/I „	18 „ „	„	—	—	—	
dgl.	„	19 „ „	„	Blasengalle 4 gtt.		1 m.	Nüchtern, incontinenz. 30 m. n. Atropin-Injektion
dgl.	„	23 „ „	„	Blasengalle 4 gtt.		3 m.	wie oben 30 m. n. Adrenalin-Injektion
G 7.000	24/I „	26 „ „	„	Blasengalle 11 gtt.		30 sek.	30 m. Atropin-Injektion
H 15.000	14/II „	15/II „	„	—			„
K 18.000	23/II „	24 „ „	„	—			„
dgl.	„	25 „ „	„	Blasengalle tropfenweise		40 sek.	„
dgl.	„	26 „ „	„	Blasengalle 20 gtt. P.M.		10 m.	„
L 28.000	28/II „	1/III „	„	—			„
dgl.	„	2 „ „	„	Blasengalle 1-2 Tropfen		3 m.	„
N 18.000	6/II „	7 „ „	„	Blasengalle schussweise 3 c c.	3m	2 m.	1¼. std n. Nicotin-injektion
dgl.	„	8 „ „	„	—			30 m. n. Scopolamin-Injektion

Fistel des Ductus choledochus aus und es trat der Zustand des Gallenträufelns ein.

Die Galle ist schwach gelblich serös, es handelt sich also um Lebergalle. Sobald die Ausscheidung der Galle regelmässig wird, goss ich das Versuchsmittel ein und beobachtete die quantitative und qualitative Veränderung der Galle und stellte fest, ob die ausgeschiedene Galle aus der Gallenblase stammte oder nicht, nämlich ob eine Kontraktion der Gallenblase stattgefunden habe oder nicht.

In der Hälfte der Fälle, d. h. in 11 von 22 Fällen wurde von 30 Sekunden bis zu 40 Minuten nach der Eingiessung der Peptonlösung eine dunkelgelbliche, zähe Galle tropfenweise ausgeschieden. In anderen 5 Fällen vermehrte sich die austretende hellgelbe Galle 1 – 3 Sekunden nach dem Eingiessen der Peptonlösung der Menge nach, aber sie sah nicht so dick wie die Blasengalle aus. In den restlichen 6 Fällen wurde keinerlei Veränderung beobachtet. Die Dauer der Ausscheidung und die insgesamt ausgeschiedene Menge war sehr verschieden, manchmal träufeln in einigen Sekunden 2 – 3 Tropfen Galle aus und manchmal dauert die Ausscheidung 10 – 15 Minuten und die gesammte Menge beträgt 10 ccm. In einem meiner Fälle dauerte die Ausscheidung über eine Stunde und die ausgeschiedene Menge betrug insgesamt 30 ccm. Bei Hund E. konnte noch 30 Min. nach der subkutanen Injektion von Adrenalin und Atropin die nach Peptoneingiessung zu erwartende Reaktion nicht beobachtet werden. (Tabelle 1.)

In meinen Versuchen mit der Peptoneingiessung habe ich den Einfluss auf die Gallenausscheidung in nur der Hälfte der gesamten Untersuchungsfälle beobachtet. In meinen Versuchen ist im Vergleich zu den w.o. genannten Autoren erhaltenen Resultaten die Menge der ausgeschiedenen Galle bedeutend geringer und die Dauer der Auscheidung derselben bedeutend kürzer. Diese Unterschiede erklären sich natürlich daraus, dass einmal bei meinen Versuchstieren die Galle durch das in den Ductus choledochus eingeführte Glasrohr austräufelt und so keine Galle in der Blase reteniert werden kann und dass andererseits bei mir die Versuche immer sehr bald nach der Operation ausgeführt wurden.

Wie sich aus den *Iwanaga*'schen Versuchen schon ergab, stört der operative Eingriff die feineren Reflexerscheinungen in nicht geringem Masse, sodass noch einige Tage nach der Operation die Versuchstiere keinen Appetit zeigen und die Gallensekretion vermindert ist und es ist also anzunehmen, dass im normalen Zustande, ohne solche Störungen, durch Pepton eine reflektorische Ausscheidung der Galle hervorgerufen wird, in welchem Zustande sich auch der Sphinkter befinden möge.

2. Versuche mit Kuhmilch und Fleischextrakt.

Die Wirkung auf die Ausscheidung der Galle ist bei beiden dieselbe. *Iwanaga* hat experimentell nachgewiesen, dass wenn man Tieren per os Kuhmilch eingibt, die Ausscheidung besonders deutlich wird. Ich habe in der Hälfte meiner Fälle Eingiessung in das Duodenum vorgenommen und in über der Hälfte der Fälle fliessende oder tropfenweise Ausscheidung der Galle beobachtet. (Tabelle 2.)

Tabelle II.

Name und Körpergewicht des Hundes (Kg.).	Datum der Operation	Milch und Fleischextrakt. Datum des Versuchs.	Einspritzung oder per os.	Sekretion.	Dauer der Sekretion	Beginn des Ausflusses nach Einspritzung.	Bemerkung.
A 6.000	2/XII 1921	3/XII 1921	Milch per os	Blasengalle 1 c.c.	3 m.	5 m.	Nüchtern, Inkontinenz
D 21.000	19 „ '21	5/I '22	„	Lebergalle 5 c.c.	10 m.	3 m.	do.
M 20.000	2/III '22	3/III '22	„	Blasengalle	7 m.	6 m.	do.
B 18.000	6/XII '21	8/XII '21	Milch 20ccm Einspritzung		2 m.	2 m.	do.
K 18.000	24/III '22	26/III '22	do.	—			
N 18.000	6 „ '22	11 „ '22	do.	Blasengalle schussweise 7 c.c.	8 m.	40 sek.	Nüchtern, Kontinenz
B 18.000	6/XII '21	8/XII '21	10% Fleischextrakt Einspritzung	Blasengalle tropfenweise	15 m.	5 m.	in Verdaung, Inkontinenz

3. Versuche mit Magnesiumsulfat.

Meltzer beobachtete Gallenausscheidung durch direkte Wirkung von 25%igem Magnesiumsulfat auf das Duodenum bei beschränkter Erschlaffung der Papilla *Vateri*. *Lyon* hat diese Methode klinisch angewendet und er konnte beim Menschen die Blasengalle aufnehmen, und er hat dann geschlossen, dass Magnesiumsulfatlösung den *Oddi*'schen Sphinkter erschlaffen und gleichzeitig die Gallenblase kontrahieren lässt. Seither ist die Methode von *Meltzer* und von *Lyon* von vielen Autoren angenommen und für die Diagnostik und Therapie der Erkrankungen der Gallenwege angewendet worden. *Einhorn* aber hat nun behauptet, dass die nach Eingiessung von Magnesiumsulfatlösung ausgeschiedene Galle keine in der Gallenblase retenierte

Galle ist, sondern dass die Gallenausscheidung auf eine Reizung der Sekretionsstätigkeit der Leber zurückzuführen ist. *Auster* und *Crohn* haben auf Grund von unter Narkose ausgeführten Versuchen die gleiche Ansicht erhalten. Nach den Versuchen von *Iwanaga* mit Duodenalfistelhunden ist die Ausscheidung von Galle nach Eingiessung von 5—10 %iger Magnesiumsulfatlösung unsicher, trotzdem hat er neuerdings bemerkt, dass man beim Menschen mit der Methode von *Meltzer* und *Lyon* die Blasengalle ausleeren kann. *Frazer* hat an Hunden mit sekundärer Choledochusfistel Versuche angestellt und durch sie gefunden, dass man durch direkte Wirkung des Magnesiumsulfats Erschlaffung eines beschränkten Teils der Darmwand hervorrufen kann, durch die Eingiessung in das Duodenum aber, oder durch intravenöse Injektion keine Vermehrung der Ausscheidungsmenge zu erzielen ist.

Da, wie man sieht, die Ansichten über den Einfluss des Magnesiumsulfats auf die Kontraktion der Gallenblase noch sehr verschieden sind, habe ich mir zur Aufgabe gemacht mit meiner neuen Methode neue Versuche zur Lösung dieser Frage zu machen.

Ich habe 10—15ccm 10% igen Magnesiumsulfats durch den Duodenalkanal eingegossen und nach der Eingiessung bemerkt, dass in über der Hälfte der Fälle (5 von 8 Fällen) 1—5 Minuten nach der Injektion Blasengalle in geringer Menge, tropfenweise heraustrat. Die Ausscheidung dauerte von

Tabelle III.

Magnesium sulfuricum.

Name u. Körpergewicht d. Hundes.	Datum der Operation.	Datum des Versuchs.	Einspritzung.	Sekretion.	Dauer der Sekretion.	Beginn des Ausflusses nach Einspritzung.	Bemerkung.
G 15.000	14/II 1922	16/II '22	10 ccm	Blasengalle 5 ccm	10 m.	1 m.	Nüchtern, incontinenz
K 18.000	23 „ '22	24 „ '22	15 ccm	—			do.
dgl.	do.	25 „ '22	10 ccm	—			do.
L 28.000	28 „ '22	1/III '22	„	—			do.
dgl.	do.	2 „ '22	„	Blasengalle 0,8 ccm		4 m.	do.
dgl.	do.	3 „ '22	„	1) Lebergalle 4—5 Tropfen 2) Blasengalle 13 ccm	1 std.	1) 2 m. 2) 4 m.	do.
M 20.000	2/III '22	3 „ '22	„	Blasengalle 2 ccm	2 m.	2 m.	do.
N 18.000	6 „ '22	7 „ '22	„	do.	12 m.	5 m.	do.

mehreren Sekunden bis zu einer Stunde und die gesamte Menge betrug 1—13 ccm. Ich schliesse mich also der Ansicht, dass durch Eingiessung von Magnesiumsulfat in das Duodenum Gallenblasenkontraktion und Blasengallenausscheidung erfolgen kann, an. (Tabelle 3.)

4. Versuche mit Salzsäure.

Wir wissen, dass wenn man Salzsäure in den Magen oder in das Duodenum eingiesst, Beförderung der Pankreassekretion oder Gallenausscheidung eintritt. Nach der Erklärung von *Heindenhain* handelt es sich hier um eine Ausscheidung von in der Gallenblase retenierter Galle und zwar infolge mechanischer Reizung der Blasenwand durch die Salzsäure, worauf diese kontrahiert und die Galle ausscheidet. Nach *Fleig* reizt ein durch die Salzsäure entwickeltes Hormon, d. h. also Sekretin, die Sekretionsfähigkeit der Leberzellen und gleichzeitig befördert die Salzsäure durch nervösen Reiz die Ausscheidung der Galle. *Okada* hat experimentell nachgewiesen, dass die Salzsäure und Milchsäure die Sekretionstätigkeit der Leber befördern und gleichzeitig die in dem Gallenweg angesammelte Galle zur Ausscheidung bringen. Nach *Iwanaga's* Versuchen mit Salzsäure vermehrt diese die Pankreassaft- und Gallensekretion und Ausscheidung der Blasengalle. Aber die reflektorische Ausscheidung der letzteren ist im Vergleich zur Peptonwirkung sehr schwach.

Ich habe 10 ccm 0.4 %iger Salzsäure eingegossen und in 3 von 5 Fällen nach 6—7 Minuten Ausscheidung der Blasengalle und in einem Falle

Tabelle IV.

			Salzsäure u. Na. bicarbonicum.				
Name u. Koerpergewicht d. Hundes (Kg.)	Datum der Operation.	Datum des Versuchs.	Injektion.	Sektion.	Dauer der Sekretion.	Beginn des Ausflusses nach Injektion.	Bemerkung.
B 18.000	6/XII 1921	7/XII '21	0.4% HCl 10 ccm.	Lebergalle u. Blasengalle tropfenweise	30 m.	7 m.	Nuechtern, inkontinenz.
C 20.000	12 „ '21	12 „ '21	do.	Blasengalle u. Pankreassaft. tropfenweise.	20 m.	6 m.	do.
D 21.000	19 „ '21	23 „ '21	do.	1) Blasengalle 2) Lebergalle		7 m. 10 m.	do.
dgl.	do.	24 „ '21	do.	Lebergalle vermehrt			do.
dgl.	do.	27 „ '21	do.	—			
B 18.000	6/III '22	8/III '22	2% Na.-bicarb. Loesung	—			in Verdauung. inkontinenz.

nur Vermehrung der herausfliessenden Lebergalle, in einem weiteren Falle gar keine Veränderung beobachtet. Die Ausscheidung der Blasengalle und der Lebergalle und Blasengalle wechseln. In der Pause der Blasengallenausscheidung tritt tropfenweise Pankreassaft aus. (Tablle 4)

Zusammenfassung und Epikrise der erhaltenen Resultate.

Schaltet man den *Oddi*'schen Sphinkter aus und öffnet somit den Gallengang zum Duodenum ständig, so tritt die schwach gelbliche dünne Galle tropfenweise aus, es tritt aber ohne Reizung der Duodenalschleimhaut keine dicke Blasengalle aus.

Bei Eingiessung von Pepton, Fleischextrakt, Milch, Magnesiumsulfat oder Salzsäure wird nach einigen Sekunden bis zu 7 Minuten Steigerung des Innendrucks der Gallenblase hervorgerufen und es erfolgt Ausscheidung der Blasengalle.

Da der Ductus cysticus höher liegt als die Gallenblase, so kann, wenn der Innendruck der Gallenblase bis zu einem gewissen Grade gesteigert wird, natürlich der Inhalt nicht herausfliessen. Noch dazu ist die Verbindung zwischen dem Gallengang und dem Ductus choledochus spitzwinklig, sodass die von der Leber ausgeschiedene Galle direkt durch den D. hepaticus zum D. choledochus übergeht. So wird also, wenn auch die Sekretionsfähigkeit der Leber gesteigert wird, bei der beständigen Oeffnung des Gallengangs in das Duodenum, wie das bei meinen Versuchstieren der Fall ist, die Gallenstauung in der Gallenblase gestört. Nur wenn die Galle dick und das in den Ductus choledochus eingeführte Rohr fein ist, kann sich die Galle in der Gallenblase ansammeln. Diese mangelhafte Füllung der Gallenblase und die Appetitlosigkeit infolge der Kürze des Zeitraums zwischen Operation und Versuch, sind die Ursachen für die etwas unbestimmten Resultate meiner Versuche. Ich betone deshalb nur, dass die oben genannten Cholagoga die Sekretion steigern, doch verzichte ich auf eine Behandlung der Stärke der Wirkung oder anderer feinerer Vorgänge.

III. Versuche mit der Injektion verschiedener Nervengifte.

Einige Nervengifte haben direkte Wirkung auf die Drüsenorgane und üben grossen Einfluss auf deren Sekretionstätigkeit, aber die Wirkung auf die Sekretionstätigkeit der Leber scheint nicht sehr bedeutend zu sein. Es ist daher zweckmässig nur die Aufsteigerung des Innendrucks der Gallenblase zu beobachten, weil die Beobachtung der ausgeschiedenen Gallenmenge durch die Schwankung in der Sekretionsmenge nur wenig beeinflusst wird. Man

hat bisher zur Untersuchung der Wirkung von Medikamenten auf die Gallenblase in situ, die Veränderung des Innendrucks der Gallenblase kimographiert oder die Ausscheidung der Galle in das Duodenum beobachtet. Bei der letzteren Methode vergleicht man die an Tieren mit und solchen ohne Gallenblase erhaltenen Resultate oder beobachtet die Ausscheidung nach Unterbindung des Gallengangs. In der Literatur finden sich keine Angaben über Beobachtungen bei ausgeschaltetem *Oddi*'schen Sphinkter, wie ich sie vorgenommen habe; ich möchte deshalb hier kurz meine Ergebnisse mit den mir aus der Literatur bekannten Untersuchungen vergleichen.

Bainbridge und *Dale* fixierten Hunde in der Rückenlage, laparotomierten und reizten die Nerven elektrisch und injizierten intravenös die betr. Medikamente, während sie die Veränderungen auf den Innendruck der Gallenblase auf einem Pistonrecorder registrierten. Aus ihren Versuchen ergab sich, dass Adrenalin gewöhnlich den Innendruck der Gallenblase aufsteigert, dagegen bei der von der Leber abpräparierten Gallenblase gerade das Gegenteil bewirkt. Verfasser schlossen daraus, dass die Aufsteigerung wegen der Druckwirkung durch Aufsteigerung des Blutdrucks durch Adrenalin in der Leber zurückzuführen ist, und dass Adrenalin auf die Muskulatur der Blasenwand selbst erschlaffend wirkt.

Pilocarpin lässt die Leber anschwellen und es täuscht daher die Gallenblase eine Kontraktion vor; Nicotin lässt die Gallenblase erschlaffen. Bei ihren Versuchen haben genannte Autoren die Tiere in abnormaler Lage fixiert und ihnen noch dazu die N. diaphragmatica abgeschnitten oder Curare injiziert, künstlichen Pneumothorax gebildet oder das Diaphragma durchgeschnitten, dann die Leber in die Brusthöhle eingezogen um den Einfluss der Atmungsbewegung zu beseitigen. Bei derartigem abnormalem Zustand und so grossen operativen Eingriffen kann die Gallenblase ihre normale Wirkung nicht entfalten.

Langley hat bemerkt, dass bei intravenöser Injektion von Adrenalin der Gallenausfluss vorübergehend quantitativ verringert, nachher aber wieder vermehrt wird und er hat daraus geschlossen, dass die erste Verminderung auf eine Erschlaffung der Gallenblase zurückzuführen sei. Iwanaga hat Duodenalfistelhunden mit oder ohne Gallenblase Nervengifte subkutan injiziert und die folgenden Resultate erhalten.

10—20 Minuten nach der Injektion von Pilocarpin und Physostigmin floss die Blasengalle heraus, bei den cholecystektomierten Hunden trat aber keine Galle aus; daraus schloss er, dass diese Medikamente Kontraktion der Gallenblase und des Sphinkters verursachen.

Adrenalin, Atropin lassen die Gallenblase erschlaffen, Nicotin verursacht bei Anwendung von weniger als der mittleren Dosis Gallenausfluss, bei Anwendung von grossen Mengen dagegen findet kein Gallenausfluss statt. Morphin verursacht Kontraktion des Sphinkters und verhindert so die Gallenausscheidung. Inoue hat beim Menschen nach Einführung der Duodenalpumpe den Einfluss der subkutanen Injektion von Medikamenten auf die Gallenausscheidung beobachtet. Nach seinen Beobachtungen bei der Pilocarpinanwendung trat 15—30 Minuten nach der Injektion Gallenausscheidung ein, dagegen sich bei der Anwendung von Atropin und Adrenalin keinerlei Veränderungen zeigten.

Kurz, die vagusreizenden Gifte können eine Aufsteigerung des Innendrucks der Gallenblase hervorrufen während die vaguslähmenden Gifte in dem Innendruck der Blase keinerlei Veränderung bewirken, auch keine Herabsetzung des Innendrucks zur Folge haben. Dass bei der Morphinanwendung die Resultate von *Iwanaga* und *Inoue* nicht übereinstimmen, kann von der Verschiedenheit der Anwendungsmenge kommen.

Tabelle V.

			Pilocarpin.				
Name u. Koerpergewicht d. Hundes (Kg.).	Datum der Operation	Datum des Versuchs.	Injektion.	Sekretion.	Dauer der Sekretion.	Beginn des Ausflusses nach Sekretion.	Bemerkung.
F 14.000	17/I 1922	20/I '22	1°/₀ Lösung 1 ccm Subcutan	1) Lerbergalle schussweise 2) Blasengalle 5 c.c.	1) 10 m 2) 5 m	1) 2 m. 2) 10 m.	Nüchtern, inkontinenz.
H 15.cco	14/II '22	15/II '22	1°/₀ Lösung 0.5 ccm Subcutan	1) Lebergalle 4 gtt. P.M. 2) Blasengalle 20 gtt. P.M.	1) 4 m 2) 10 m	1) 3 m. 2) 7 m.	do.
K 18.cco	23 „ '22	23 „ '22	do.	1) Lebergalle 10 gtt. P.M. 2) Blasengalle	1) 2 m. 2) 5 m	1) 5 m. 2) 7 m.	do.
L 28.000	28 „ '22	2/III '22	1°/₀ Lösung 0.8 ccm Subkutan	Blasengalle	5 m	4 m.	do.
N 18.coo	6/III '22	9 „ '22	c.1°/₀ Lösung 0.5 ccm Subkutan	1) Lebergalle 5 gtt. 2) Blasengalle	1) 7 m 2) 23 m	1) 5 m. 2) 12 m.	do.
dgl.	do.	10 „ '22	do. 4 Sec. nach Nicotininjektion	Blasengalle	22 m.	3 m.	do.

Versuchsresultate.

1. *Pilocarpin.* Bei subkutaner Injektion von 0.5 — 1.0 ccm. 0.1 % igem Pilocarpinum hydrochloricum an einen Hund, bei dem der *Oddi'sche* Sphinkter ausgeschaltet worden war, habe ich das in der folgenden Tabelle (Tabelle V.) aufgezeichnete Resultat erhalten. Wie in der Tabelle dargestellt, wurde 3 — 12 Minuten nach der Injektion von salzsaurem Pilocarpin Ausscheidung von Blasengalle beobachtet. Ausscheidungsmenge und Dauer derselben waren sehr wechselnd und es ohne weiteres klar, dass die Ursache für diese Schwankungen dieselbe ist, wie bei meinen Peptonversuchen. Dass bei meinen Versuchen die Blasengalle schneller zur Ausscheidung kam als bei den Versuchen von *Iwanaga* und *Inoue*, ergibt sich ohne weiteres aus der Ausschaltung des *Oddi'schen* Sphinkters. Dass der Innendruck der Gallenblase durch Pilocarpin aufsteigt, stimmt mit den Resultaten der obenerwähnten Autoren überein. Ob aber die Vorgänge der Drucksteigerung auf den durch die Leberschwellung verursachten Druck zurückgeführt werden können, wie *Bainbridge* und *Dale* das erklären, oder ob man diese Erscheinung mit

Tabelle VI.

Atropin und Scopolamin.

Name und Körpergewicht d. Hundes (Kg.).	Datum der Operation	Datum des Versuchs.	Injektion.	Sekretion.	Dauer der Sekretion.	Beginn des Ausflusses nach Injektion.	Bemerkung.
A 6.000	2/XII 1922	3/XII '21	Atr. 0.1 °/₀ 2c.c. subcutan	Lebergalle Magensaft	2 m.	4 m.	Nüchtern u. inkontinenz.
E 9.000	10/I '22	16/I '22	Atr. 0.1 °/₀ 0.15 subcutan	Lebergalle mehrere Tropfen	2 m.	4 m.	do.
F 14.000	17/I „	19/I „	Atr. 0.1°/₀ 2.0 c.c. subcutan	—			do.
G 7.000	24/I „	26/I „	Atr. 0.1°/₀ 2.0 c.c. subcutan.	vermindert		2 m.	do.
L 28.000	28/II „	3/III „	Atr. 0.1°/₀ 1.0 c.c. subcutan	—			do.
N 18.000	6/III „	9/II „	Atr. 0.001°/₀ 1.0c.c. subcutan	vermindert		10 m.	do.
dgl.	do.	do.	Atr. 0.1°/₀ 1.0 c.c. subcutan	gestillt	30 m.	2 m.	do.
dgl.	do.	10/III „	Atr. 0.1°/₀ 0.5 c.c. subcutan	gestillt		5 m.	do.
dgl.	do.	11/III „	Atr. 0.01°/₀ 0.7 c.c. subcutan	vermindert		3 m.	do.
dgl.	do.	8/III „	Scop. 1°/₀ 0.7 c.c. subcutan	gestillt		3 m.	do.
O 22.000	15/III „	17/III „	Scop. 1°/₀ 0.7 c.c. subcutan	vermindert		5 m.	do.

der Kontraktion der Gallenblase selbst erklären soll, das lässt sich durch diese Versuche nicht entscheiden. Ich möchte hierauf später, gelegentlich Mitteilung von Untersuchungen an der extirpierten Gallenblase noch einmal zurückkommen. Ob die Funktion der Leber durch Pilocarpin aufgesteigert wird, oder ob die in den intrahepatischen Gallengängen enthaltene Galle durch Leberschwellung herausgedrängt wird, ist unklar, doch ist Tatsache, dass die Menge der austretenden Galle sich der Lebergalle entsprechend vermehrt.

II. *Atropin* und *Scopolamin.* Ich habe den Versuchstieren 0.1% iges Atropinum sulfuricum in Mengen von 1—2 ccm. und 0.5—0.7 ccm von 1%igem Scopolaminum hydrochloricum subkutan injiziert. Die Resultate sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich. (Tabelle VI.)

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass Scopolamin und Atropin auf den Innendruck des Gallenwegs keinerlei Einfluss oder Erniedrigung ausüben. Sie haben eine Verminderung in der Lebersekretion zur Folge. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der oben genannten Autoren überein.

Die Wirkung des Atropins tritt deutlicher hervor, wenn vor der Injektion dieses Giftes die Ausscheidung durch Pilocarpin oder Nikotin vermehrt worden war, wovon man auf eine Erschlaffung der Gallenblase schliessen kann; durch Scopolamin wird nach einiger Zeit der Innendruck der Gallenblase vorübergehend aufgesteigert.

III. *Adrenalin.* Ich habe 0.01—0.02ccm. tausendfach verdünntes Adrenalinum chloratum (*Sankyo*) angewendet. (Tabelle VII.)

Wie aus der Tabelle ersichtlich wurde im Ganzen eine Erniedrigung des Innendrucks der Gallenblase beobachtet. Auch diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Versuchsansteller überein, doch gibt es einen Fall (Hund H.)

Tabelle VII.

Adrenalin.

Name und Körpergewicht des Hundes (Kg.).	Datum der Operation.	Datum des Versuchs.	Injektion.	Sekretion.	Dauer der Sekretion.	Beginn des Ausflusses nach Injektion.	Bemerkung.
F 14.000	17/I 1922	18/I '22	2cc. subcutan	—			Nüchtern, inkontinenz
dgl.	do.	23/I „	2cc. „	gestillt		5 M.	do.
H 15.000	14/II '22	16/II „	1.5c.c. „	Blasengalle vermehrt		15 M.	do.
K 18.000	23/II '22	26/II „	1.0c.c. „	gestillt		10 M.	do.
C 28.000	28/II '22	4/III „	1.0c.c. „	—			

bei dem die Sekretionsmenge vermehrt war. Nach meinen Versuchen scheint die Sekretionsmenge der Leber sich zu vermindern.

IV. *Nicotin.* Ich habe 0.005 ccm. 0.2—2.0% iger Nicotinlösung gebraucht und die folgenden Resultate erhalten. (Tabelle VIII.)

Danach ist also die Wirkung des Nicotins auf die Gallenausscheidung eine sehr komplizierte und unbestimmte. Uebereinstimmung herrscht nur darin, dass die herausfliessende Galle im Anfang vermindert ist und dass die Zeit des Eintritts des Ausflusses die gleiche ist. In einigen Fällen tritt die Galle aus, in diesen aber tritt das Ausfliessen erst 10—20 Minuten nach der Injektion ein, auch vermehrt sich die Menge der Galle später vorübergehend. Diese Erscheinung kann man sich vielleicht mit der Ausscheidung vorübergehend retinierter Galle erklären.

Tabelle VIII.

Nicotin.

Name und Körpergewicht des Hundes (Kg.).	Datum der Operation.	Datum des Versuchs.	Injektion.	Sekretion.	Dauer der Sekretion.	Beginn des Ausflusses nach Sekretion.	Bemerkung.
N 18.000	6/III 1922	7/III '22	2% 0.5 subcutan	Zuerst vermindert, dann Blasengalle vermehrt.	10 m.	10 m.	Nüchtern, inkontinenz.
dgl.	do.	8/III „	0.2% 0.5 subcutan	Blasengalle 6 gtt. P.M.		20 m.	do.
dgl.	do.	10/III „	do.	—			do.
dgl.	do.	11/III „	do.	Blasengalle 15c.c.	20 m.	5 m.	do.
O 22.000	15/III '22	16/III „	do.	1) Lebergalle 12 gtt. 2) dann gestillt		1) 5 m. 2) 15 m.	do.
dgl.	do.	17/III „	do.	Blasengalle 5 gtt. P.M.	30 m.	3 m.	do.

Die nach der Nicotin-Injektion ausgeschiedene Galle ist meist schwachgelbliche Lebergalle, nur in zwei Fällen schien die Galle aus der Blase zu stammen, doch war ihre Mange nur gering. Man kann aus diesen Versuchen entnehmen, dass durch Nicotin der Innendruck der Gallenblase erniedrigt wird.

5. *Morphin.* Wenn man 0.8—1 ccm. 1 %iges Morphinum hydrochloricum injiziert, so stellt sich 7—15 Minuten nach der Injektion eine leichte Aufsteigerung des Innendrucks in den Gallenwegen ein. (Tabelle IX.)

Meine Resultate bei diesen Versuchen sind etwas andere als die der oben erwähnten Autoren. Verglichen mit den Versuchen von *Iwanaga* ist die

Verschiedenheit auf das Vorhandensein des *Oddi*'schen Sphinkters zurückzuführen, und den Versuchen *Inoue*'s gegenüber besteht die Verschiedenheit der Wirkung bei Mensch und Tier.

Tabelle IX.

Morphin.

Name und Körpergewicht des Hundes (Kg.)	Datum der Operation.	Daum des Versuchs.	Injektion.	Sekretion.	Dauer der Sekretion.	Beginn des Aufllusses nach Injektion.	Bemerkung.
O. 22.000	15/III 1922	16/III '22	1% 1 c.c. subcutan	Blasengalle 9 gtt. p. M.	8 m.	17 m.	Nüchtern, inkontinenz.
dgle.	do.	17/III „	do.	Blasengalle 3 gtt. p. M.		10 m.	do.
K. 18.000	23/II '22	25/II „	1% 0.8 c.c. subcutan	Blasengalle 6 gtt. p. M.		10 m.	do.
L. 28.000	28/II „	28/III „	do.	Blasengalle 4-5 gtt. p. M.		15 m.	do.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse meiner Versuche an Duodenalfistelhunden, unter Ausschaltung des *Oddi*'schen Sphinkters, stimmten was den Einfluss der Nervengifte auf den Innendruck der Gallenblase angeht, im grossen und ganzen mit denen oben erwähnter Autoren überein. Es lässt nämlich Pilocarpin den Innendruck aufsteigern, Atropin, Scopolaimin, Adrenalin und Nicotin lassen die Gallenblase erschlaffen und Morphin den Druck leicht aufsteigern. Es ist schwer gleich zu entscheiden, ob diese Veränderung des Druckes der Gallenblase auf die Erschlaffung des Gallenblasenmuskels oder auf andere Ursachen zurückzuführen ist. Ich will daher in weiteren Versuchen, unter möglichster Ausschaltung unerwünschter Einflüsse, also an der exstirpierten Gallenblase, mit denselben Giften das Wesen der Veränderung des Innendrucks der Gallenblase untersuchen.

III. Kapitel.

Einfluss der Nervengifte auf die überlebende Gallenblase.

Ich habe, da bei den Untersuchungen über die Veränderungen des Innendrucks in der Gallenblase an der Gallenblase in situ der Einfluss der Leber und der Gefässe nicht zu beseitigen ist, die Gallenblase exstirpiert, in konstant erwärmter *Ringer*'scher Lösung gehalten und daran die Wirkung der verschiedenen Medikamente geprüft. Die Resultate habe ich dann mit den w. o. erhaltenen verglichen.

Lieb und Mc. Whorter haben bei Hunden die Gallenblase exstirpiert und ein überlebendes Gewebsstück derselben in *Ringer*'sche Lösung eingelegt, dann den Tonus und die Kontraktionsbewegungen desselben festgestellt und weiterhin dann den Einfluss der verschiedenen Nervengifte beobachtet. Sie fanden, dass von den Giften, die auf die automatischen Nerven wirken, Pilocarpin und Physostigmin den Muskeltonus der exstirpierten Gallenblase aufsteigern und dass der Muskeltonus, sobald man dann Atropin tropfenweise hinzugibt, wieder abfällt; Epinephrin, das auf die sympathischen Nerven wirkt, steigert im allgemeinen den Muskeltonus, Pilocarpin und Physostigmin wirken dagegen erniedrigend. Sie haben dadurch festgestellt, dass auch die Gallenblase doppelt innerviert ist und dass die Reizung der sympathischen Nerven die Motilität hemmt und die der automatischen Nerven die Motilität der Gallenblase befördert. Sie fanden ferner, dass Nicotin in grossen Mengen erst den Muskeltonus erschlaffen lässt, während Gallensäure Strophantin und Barium chloricum denselben aufsteigern, weiterhin Morphin ihn erniedrigt. Ich habe meine Versuche mit einer anderen Methode vorgenommen.

I. Untersuchungsmethode.

Nach Exstirpation der Gallenblase eines Hundes und der Beseitigung des Inhalts derselben, habe ich an der Schleimhaut haftende Galle durch leises Spülen mit *Ringer*' scher Lösung entfernt und zwar so lange gewaschen, bis das Spülwasser nicht mehr gelb war. Danach habe ich die Gallenblase in *Ringer*'sche, *Ringer-Lock*'sche oder *Tyrode*'sche Lösung von 37 – 38°C

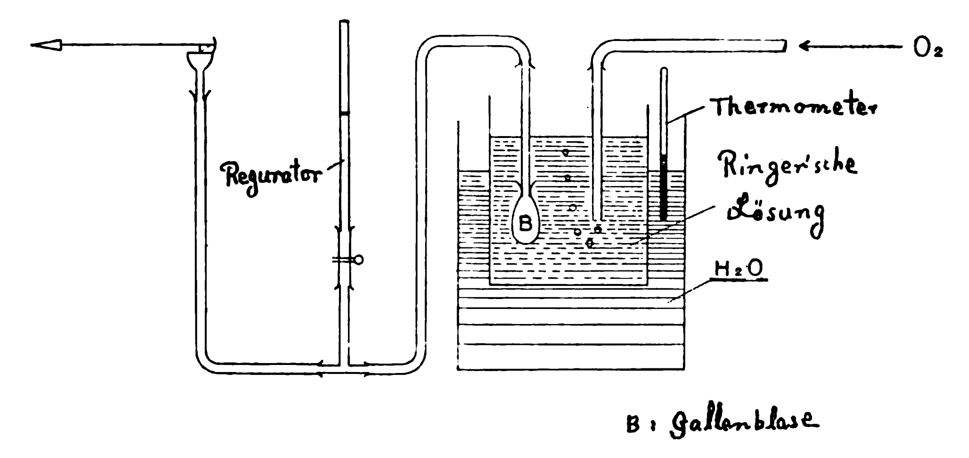


Fig. 2.

übertragen und letztere mit Sauerstoff gesättigt gehalten; dann habe ich die Erschlaffung und Kontraktion der Gallenblasenwand und dazu die Veränderungen des Innendrucks beobachtet.

Für die Fälle, in denen ich Gewebsstückchen anwandte, habe ich der Längs-oder Querachse parallele Gewebsstückchen von 1.5 ccm Breite und 3 – 4 ccm. Länge hergestellt und eines der Enden am Boden des Wassergefässes fixiert, das andere Ende mit einem Schreibhebel verbunden und dann die Bewegungen auf dem Kimographion registriert. Die Gewebsstückchen wurden aus der ganzen Schicht der Gallenblase und aus der Muskelschicht genommen und die Serosa und die Schleimhaut davon abgelöst. Um die Veränderungen in dem Innendruck zu beobachten ohne die Blase zu verletzen, habe ich die Blase mit *Ringer*'scher Lösung gefüllt, dann durch den D. cysticus das mit der Lösung gefüllte Glasrohr eingeführt und mittels Gummirohr mit dem Gummitambour verbunden und dann kimographiert. (Fig. 2.)

II. Automatische Bewegung der Gallenblase.

Unter oben erwähnter Versuchsanordnung führt die Gallenblase wie andere Organe mit der glatten Muskulatur eine automatische periodische Bewegung aus und zwar die sackartige Gallenblase ebenso wie die Gewebsstückchen.

Die Zahl der periodischen Bewegungen beträgt 1—3 in der Minute und in der Kontraktionslinie finden sich noch feinere Wellen; manchmal treten, der Ruhezeit entsprechend, von 3 — 10 Kontraktionen auf. Schon *Doyon* berichtete über die automatische Bewegung und *Bainbridge* und *Dale* habe diese Erscheinung an der Gallenblase in situ beobachtet. *Mc. Whorter* hat an Gewebsstückchen den meinen fast gleiche Resultate erhalten. Ich habe an der in normaler Lage sitzenden Gallenblase deutlich das Vorhandensein der automatisch-periodischen Bewegung bemerkt, dabei aber ist der Einfluss der Atembewegung so gross, dass genaue Beobachtungen ausgeschlossen sind. Die Stärke und Zahl der periodischen Bewegungen an der exstirpierten Gallenblase ist je nach den Fällen nicht einheitlich. Gleich nach der Uebertragung in die Wanne beobachtet man im allgemeinen keine Kontraktionsbewegung, doch nach und nach geht sie von feineren, schwächeren und unregelmässigen Bewegungen zu starken, langsameren und regelmässigen über; dazu sind von 30 Minuten bis zu 2 Stunden notwendig. (Kurve. 1.)

Nach einer gewissen Dauer der Ausführung der regelmässigen Bewegungen, wird diese, bei Wiederauffrischung der Flüssigkeit in der Wanne, trotzdem die Nahrungsflüssigkeit von gleicher Temperatur ist, eingestellt, stellt sich dann vorübergehend wieder ein oder ist abgeschwächt. Die Ursache

für diese Erscheinung will ich gelegentlich der Besprechung der cholinartigen Substanzen in den Gallenblase darlegen.

Bei Untersuchung der automatischen Bewegung findet man, dass womit auch der Versuch gemacht werde, ob mit der exstirpierten Gallenblase in toto oder mit Gewebsstückchen, kein besonderer Unterschied bezüglich der automatischen Bewegung besteht, doch habe ich die Beobachtung gemacht, dass bei letzterer die Bewegung schwächer und unregelmässiger ist. Ich fürchtete, dass diese Unterschiede in der periodischen Bewegung je nach den Fällen, auf eine Quetschung der Gallenblase bei der Exstirpation oder während des Uebertragens in die Wanne, zurückzuführen sei. Deshalb habe ich die Gallenblase ganz vorsichtig, ohne die Blasenwand zu berühren, (mit Ausnahme des Gallengangs) exstirpiert und dann gleich in die Wanne gegeben und dann habe ich die automatische Bewegung von zwei Gallenblasen, von denen ich die eine gleich nach der Exstirpation ausspülte und die andere nach der Exstirpation über 3 Stunden in *Ringer*'scher Lösung von 0°C. liegen liess, verglichen. Im letzteren Falle war etwas längere Zeit zur Wiederholung der Bewegung notwendig.

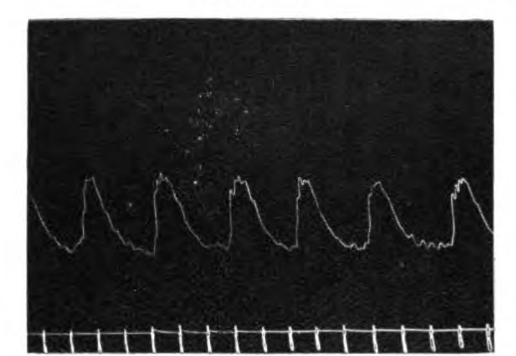
Um weiterhin den Einfluss der Narkotisierung des Tiers zu prüfen, habe ich die Extirpation an verschiedenen Tieren, ohne Narkose, mit nur Morphininjektion, mit Chloroform-Aether-Narkose, nach Morphin-Injektion vergleichsweise vorgenommen und dann die Untersuchungen wiederholt; dabei jedoch keinen wesentlichen Unterschied in der automatischen Bewegung feststellen können. Ich schliesse daraus, dass die Narkose vor der Exstirpation der Gallenblase auf die automatische Bewegung derselben keinen wesentlichen Einfluss hat.

Dagegen ist der Einfluss der Wärme der *Ringer*'schen Lösung und des Sauerstoffs bedeutend. Ich fand, dass wenn die Temperatur der *Ringer*'schen Lösung auf über 40°C stieg, der Muskeltonus bedeutend abfiel und die Bewegung abgeschwächt wurde. Fiel dann die Temperatur auf 38°C herab, so erholte sich die Bewegung wieder, fiel sie dann aber weiter unter 36°C, so fiel der Muskeltonus wieder ab und die Bewegung wurde träg. Ich habe die Temperatur der Nährflüssigkeit deshalb stets zwischen 37—38°C gehalten. Was den Sauerstoff angeht, fand ich, dass wenn ich ein wenig reichlich Sauerstoff gab, der Tonus verstärkt wurde, daher habe ich den Sauerstoff in der Lösung ständig erneuert.

III. Der Einfluss verschiedener Nervengifte.

Da ich die Literatur schon w. o. besprochen habe, will ich hier gleich zur Besprechung meiner Versuchsergebnisse übergehen.

Kurve 1.



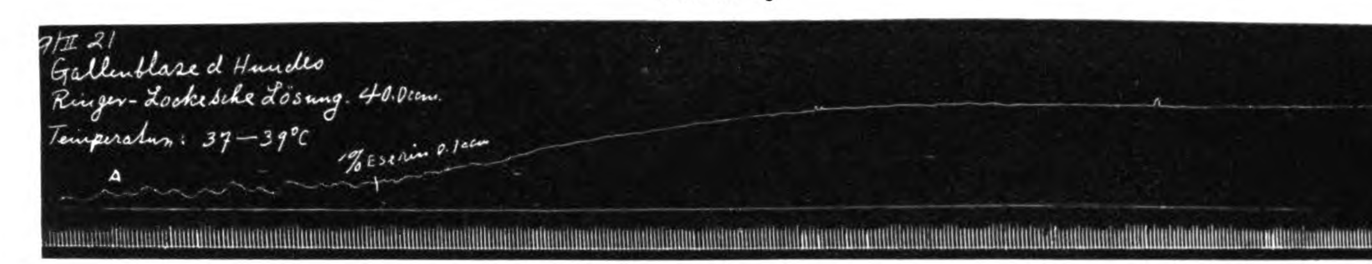
Automatie d. Gallenblase des Hundes.
Ueberlebend in *Ringer*'scher Lösung.
Zeitmarkierung = 1 M.

Kurve 2.

Inhalt d. Bades Ringer-Lockesche Lösung 350.0 ccm.
Temperatur: 37—38.5°C
1% Pilocarpin 0.5 ccm.

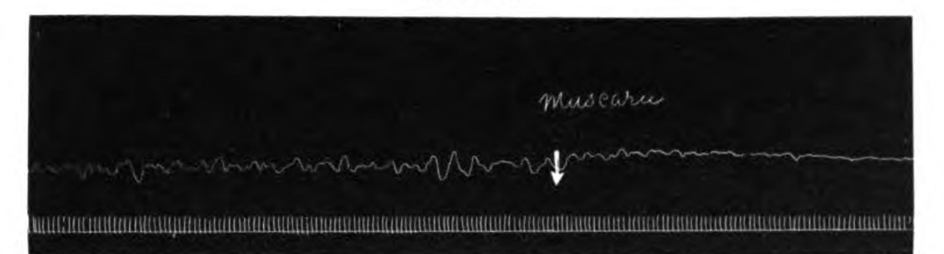
Zeitmarkierung = 30 Sec.

Kurve 3.



Zeitmarkierung = 20 Sec.

Kurve 4.



Ueberlebend in *Ringer*'sche Lösung.
Zeitmarkierung = 10 Sec.
0.1 % Muscarin 3 gtt.

I. Auf die parasympatischen Nerven wirkende Gifte.

Pilocarpin. Eine wässerige Lösung von 0.1 — 1.0% igem Pilocarpinum hydrochloricum wurde in die Wanne gegeben und mit der Nährflüssigkeit auf das 40—80 tausendfache verdünnt. In acht Versuchen wurde durchweg Aufsteigerung des Tonus der Gallenblasenmuskeln beobachtet. (Kurve. 2.)

Diese Wirkung stellt sich gleich nach der Applikation des Giftes ein und erreicht nach 2 — 3 — 20 Minuten das Maximum und dauert mehrere zehn Minuten bis zu mehreren Stunden an. Diese Erscheinung ist abhängig von der Konzentration des Pilocarpins. Ist die Konzentration eine hohe, so erreicht der Tonus rasch das Maximum und dauert lange an. Bei Anwendung einer grossen Dosis aber fällt der Tonus nach kurzer Zeit zur Norm zurück oder mehr und mehr ab. Das ist wahrscheinlich auf narkotische Wirkung oder Ermüdung wegen der zu grossen Dosis zurückzuführen.

Mit der Aufsteigerung des Tonus bemerkt man eine bedeutende Veränderung in der automatischen Bewegung. Je mehr nämlich der Tonus ansteigt, desto kleiner wird die automatische Bewegung; in den meisten Fällen verschwindet die automatische Bewegung bevor der Tonus das Maximum erreicht. Das muss eine krampfartige Kontraktion sein, denn bei grösserer Verdünnung verschwindet sie von Anfang bis zu Ende nicht. Bei der Anwendung verschiedener Gifte, besonders bei Anwendung einer grossen Menge Pilocarpin (4—5000 fache Verüdnnung) fällt der Tonus manchmal ab und es tritt lebhafte automatische Bewegung ein. In zwei meiner Fälle hatte das Pilocarpin gar keine Wirkung, aber in diesen Fällen zeigte das Gewebe von Anfang an keine automatische Bewegung und auch andere Medikamente hatten darauf keinerlei Wirkung, daher habe ich die Fälle von den Versuchen ausgenommen, unter der Annahme, dass es sich um abgestorbenes Gewebe handelt.

Physostigmin und *Muscarin.* Bei drei Untersuchungen mit Physostigminum salicilicum zeigte sich ebenso wie bei der Pylocarpin-Anwendung das Auftreten einer krampfartigen Kontraktion der Gallenblase. (Kurve. 3.)

Bei der Anwendung von Muscarin habe ich fast die gleichen Resultate erhalten, doch war die Aufsteigerung des Tonus hier nicht so bedeutend wie in den vorhergehenden beiden Fällen. In dem Falle, in dem keine Tonusveränderung eintrat, war die automatische Bewegung schwach geworden oder total verschwunden. Bei Anwendung grosser Mengen des Giftes wurden sie häufiger.

Atropin. Ich habe Atropinum sulfuricum in 1000facher Verdünnung in die Nährflüssigkeit eingegeben um so eine 100—500tausendfache Ver-

dünnung zu schaffen. In 13 Versuchsfällen erschlaffte der Tonus der Gallenblase durch Atropin in leichtem Grade. Liess man aber vorher den Tonus mit Pilocarpin oder Muscarin aufsteigen, so wurde der Abfall nach Atropin-Anwendung bedeutend schroffer. (Kurve 5, 6.)

Bei der Anwendung des Atropins in einer so geringen Menge wie einer 2—5 tausendfachen Verdünnung wirkt das Atropin auf die automatische Bewegung anfänglich 3—5 Minuten lang hemmend, danach aber allmählich mehr befördernd und die Kontraktionen werden stark, gross und langsam. Bei Anwendung einer übermässig grossen Menge wirkt das Atropin von Anfang an befördernd auf die automatische Bewegung. (Kurve. 7, 8.) Selbst nach Vorbehandlung mit Muscarin oder Pilocarpin, so wirkt, wenn auch der Tonus erschlafft, das Atropin die automatische Bewegung befördernd. In grossen Mengen wirkt es auf den Tonus ebenso wie auf die automatische Bewegung hemmend und das bis zu schliesslicher Paralyse. Wie man sich diese sehr verschiedene Wirkung des Atropins zu erklären hat, will ich durch weitere Versuche festzustellen versuchen.

II. Gifte, die auf die sympathischen Nerven wirken.

Adrenalin. Ich habe schon w. o. die Ansichten *Langley's* und *Bainbridge* und *Dale's* über die Wirkung des Adrenalins auf die Gallenblase mitgeteilt. *Doyon* hat bei der Reizung der sympathischen Nerven mit Adrenalin und anderen Reizen eine Kontraktion der Gallenblase beobachtet und daraus geschlossen, dass die motorischen Nerven des Gallenwegs in den sympathischen Nerven eingeschlossen sind.

Freeze hat bei seinen Versuchen mit Adrenalin Beförderung ebenso wie Erschlaffung in der Bewegung beobachtet und davon auf ein Vorhandensein beider Nerven in den sympathischen Nerven vermutet. *Lieb* und *Mc. Whorter* haben bemerkt, dass bei der ektomierten Gallenblase Adrenalin die Motilität ganz hemmt und die Erschlaffung auf eine Reizung der sympathischen Nerven zurückgeführt. Ich glaube die Ansichten dieser Autoren, auch aus anderen Gründen noch, kritisieren zu sollen. Ich habe mich für die Wirkung des Adrenalins besonders interessiert und so möchte ich in folgendem die Protokolle meiner Versuche etwas eingehender mitteilen.

Versuch I. (28. II. 1921.)

Tambour-Kimographion an der überlebenden Gallenblase in toto, hier wie bei allen folgenden Versuchen: Auf 100 ccm *Ringer*'scher Lösung habe ich immer nach 40 Minuten 0. 1 ccm einer 1000fach verdünnten Lösung von Adrenalinum chloratum (*Sankyo*) tropfenweise zugegeben. Während der ersten drei Gaben wurde die Peristaltik jedesmal vermindert, beim vierten Male aber wurde sie erhöht und doch nicht beendigt, während der Muskeltonus unverändert blieb.

Kurve 5.

Atropinwirkung (I).
Zeitmarkierung = 20 Sec.

Kurve 6.



Atropinwirkung (II). nach Vorbehandlung mit Pilocarpin.
Ringer'sche L. 40.0 cc.

Kurve 7.

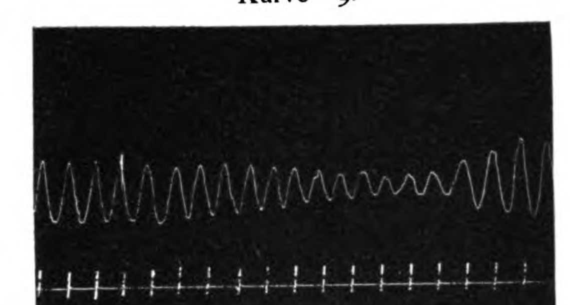
Atropinwirkung (III).
Ringer'sche Lösung 100 ccm.
Zeitmarkierung = 20 Sec.

Kurve 8.



Atropinwirkung (IV).
Ringer'sche Lösung = 100 ccm.
Zeitmerkierung = 20 Sec.

Kurve 9.



Adrenalinwirkung (I).
Ringer'sche Lösung = 100 ccm.
0,1 o/oo Adrenalin 0,1 ccm.
Zeitmarkierung = 1 M.

Versuch II. (6. III. 1921.)

*Ringer*sche Lösung 100ccm. Die Peristaltik war von Anfang an lebhaft. Bei der tropfenweisen Zugabe von 0. 1 ccm 1000fach verdünnten Adrenalins wurde die Peristaltik fast unterbrochen, der Muskeltonus blieb unverändert. (Kurve. 9.)

Versuch III. (7. III. 1921.)

*Ringer*sche Lösung 100 ccm. Die Peristaltik war von Anfang an etwas lebhafter. Vier Mal gab ich nach je 20 Minuten 0. 1 ccm 1000fach verdünnte Adrenalin-Lösung tropfenweise hinzu. Bis zum dritten Mal blieben Peristaltik und Muskeltonus unverändert, beim vierten aber fiel der Muskeltonus ab, während die Peristaltik erhöht wurde.

Versuch IV. (2. VI. 1922)

*Ringer*sche Lösung 150 ccm. Die Peristaltik war von Anfang an lebhaft, 3 Mal in der Minute. Bei Zugabe von 0. 1 ccm einer 1000fach verdünnten Adrenalin-Lösung fiel der Muskeltonus ab, wurde aber nach 30 Sekunden wieder gesteigert und auch die Peristaltik wurde lebhaft.

Versuch V. (13. VI. 1922)

*Ringer*sche Lösung 150 ccm. Zahl der Bewegungen: 2 in einer Minute. Nach Zugabe von 0. 1 ccm der 1000fach verdünnten Adrenalinlösung fiel der Tonus ab; nachdem dann der Tonus sekundär aufstieg, wurde auch die Peristaltik lebhafter. Nach weiteren zwei Gaben derselben Menge Adrenalin wurden keine Veränderungen mehr beobachtet. Nach Ausspülung habe ich dann wieder eine Gabe derselben Menge zugefügt und augenblicklich fiel der Tonus wieder ab, um gleich, wie beim ersten Mal wieder aufzusteigen, wobei sich dann auch hier die Peristaltik lebhafter gestaltete.

Versuch VI. (16. VI. 1922.)

*Ringer*sche Lösung 150 ccm. Trotzdem die Peristaltik anfangs träg war, so stieg doch bald nach Zugabe von 0. 1 ccm Adrenalin der Muskeltonus auf und auch die Peristaltik wurde sehr lebhaft. Nach der Spülung wurde die Peristaltik ruhig, nach abermaliger Zugabe von diesmal 0. 2 ccm wurde die Peristaltik bedeutend lebhafter und auch der Tonus stieg auf.

Versuch VII. (30. VI. 1922)

*Ringer*sche Lösung 200 ccm. Die Peristaltik war von Anfang an lebhaft, zwei Mal in der Minute. Bei Zugabe von 0. 1—0. 5 ccm Adrenalin nach und nach in grösserer Dosis habe ich keine Veränderung auf den Muskeltonus und die Peristaltik beobachtet.

Versuch VIII. (15. VII. 1922.)

*Ringer*sche Lösung 200 ccm. Die Peristaltik war von Anfang an lebhaft, einmal in der Minute, doch war der Druck stark. Bei Zugabe von 2 ccm tausenfach verdünnten Adrenalins stieg der Muskeltonus gleich auf und es zeigte sich fast krampfhafte Kontraktion. Nach 9 Minuten war der Tonus zum früheren Zustande zurückgekehrt und die Peristaltik wurde wieder lebhaft. In diesen Fall zeigte sich die Reaktion am deutlichsten. (Kurve. 10.)

Versuch IX. (20. VII. 1922.)

*Ringer*sche Lösung 200 ccm. Die Peristaltik war von Anfang an träg. Bei Zugabe von 0. 1 ccm tausendfach verdünnten Adrenalins wurde der Muskeltonus augenblicklich erniedrigt, stieg aber gleich danach bedeutend auf und damit wurde auch die Peristaltik lebhafter. Nach 20 Minuten war der frühere Zustand wiederhergestellt.

Aus den oben beschriebenen 9 Versuchen kann man die Resultate in 4 Gruppen aussondern, nämlich:

I. Gruppe. Fälle in denen der Tonus nach Adrenalin-Zugabe augenblicklich abfiel und dann wieder aufstieg, dabei auch die Peristaltik lebhafter wurde. Versuch I, IV, V, IX.

II. Gruppe. Fälle in denen nach Adrenalin-Zugabe die Peristaltik von Anfang an aussetzte. Versuch II.

III. Gruppe. Fälle in denen der Muskeltonus von Anfang an aufstieg und auch die Peristaltik lebhafter wurde. Versuch VI, VIII.

IV. Gruppe. Ein Fall, in dem sich von Anfang an keinerlei Veränderung zeigte. Versuch VII.

Von dieser Gruppe habe ich die Fälle, in denen sich von Anfang an keinerlei Veränderungen zeigten, ausgenommen. Man sieht, dass in den übrigen Versuchen es nur einen Fall gibt, in dem sich Abfall des Tonus und Aussetzen der Peristaltik zeigt. In der Mehrzahl der Fälle zeigt sich nach augenblicklichem Abfall des Tonus gleich darauf Aufsteigerung, dabei auch die Peristaltik lebhafter wird oder von Anfang an Aufsteigerung der Peristaltik und lebhaftere Peristaltik eintreten.

Die Resultate der Versuche stehen in schroffem Gegensatze zu denen von *Lieb* und *Mc. Whorter*. Die Ursache für diese Ergebnisse sind entweder, wie *Freeze*, *Bainbridge* und *Dale* behaupten, auf das Vorhandensein von motorischen Fasern in den sympathischen Nerven zurückzuführen oder in einer Aufsteigerung des Blutdrucks der Gallenblase selbst zu suchen, oder, wie *Whorter* das behauptet hat, es ist die Motilität der Gallenblase durch Adrenalin gehemmt und es bleibt nur die wechselnde Wirkung des Adrenalins zu erklären. Ich kann mich mit den Ergebnissen dieser Versuche nicht zufrieden erklären und werde sie deshalb noch wiederholen.

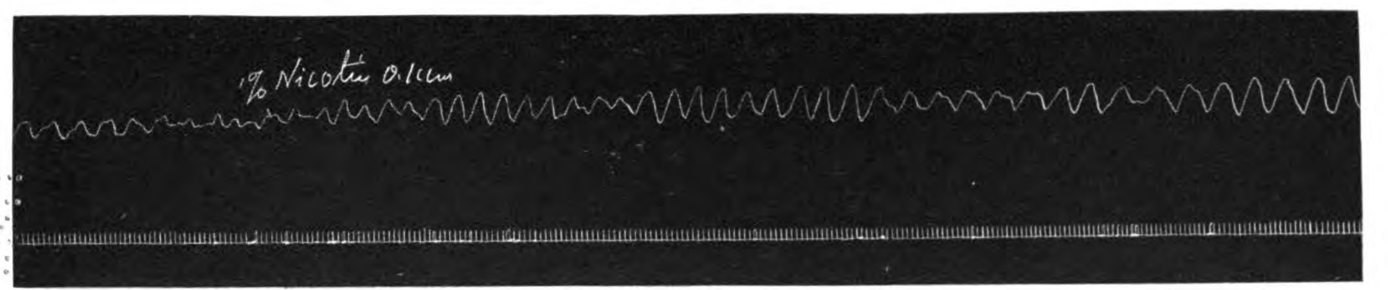
Nicotin. Ich habe an der resezierten Gallenblase mit 150 000—250 000 fach verdünntem Nicotin in der Wanne 11 Versuche durchgeführt. Die Wirkung des Nicotins auf den Tonus der Gallenblase ist sehr schwach. Nicotin lässt den Tonus der Gallenblase leicht aufsteigen. (8 Fälle von meinen 11 Fällen) Wenn die angewandte Menge gering ist (250 000. fache Verdünnung), so kann Nicotin die automatische Kontraktion der Gallenblase 10—30 Minuten lang hemmen, dann wird die Kontraktion schwach und langsamer und wird schliesslich eingestellt. Allmählich wird sie dann wieder stärker. Bei starken Dosen (15—20 tausendfache Verdünnung) ist die Kontraktion von Anfang an stark und es zeigen sich langsam aufeinanderfolgende Wellen. (Kurve. 11.)

Die leichte Aufsteigerung des Tonus kam gleichzeitig mit der Beförderung der automatischen Bewegung. In den anderen Fällen zeigte der Tonus vor und nach der Beförderung der automatischen Bewegung entweder keine Veränderung oder er fiel leicht ab. Wenn die periodische Kontraktionsbewegung durch Nicotin befördert worden war und dann

Kurve 10.

Adrenalinwirkung (II).
Ringer'sche Lösung = 200 ccm.
0,1 0/00 Adrenalin 0,2 ccm.
Zeitmarkierung = 1 M.

Kurve 11.



Nicotinwirkung.
Ringer'sche Lösung = 200 ccm.
Zeitmarkierung = 20 Sec.

Muscarin oder Pilocarpin der Nährlösung zugesetzt wurden, dann wurde die Kontraktionsbewegung schwach und im äussersten Fall schliesslich eingestellt. Wurde dann noch Atropin zugesetzt, so fiel der Tonus ab und es stellte sich lebhefte periodische Bewegung ein.

Nicotin greift an die Zwischenstation im Ganglion des vegetativen Nervensystems und im Verdauungstraktus der Bauchhöle reizt es zuerst und lähmt es schliesslich die sympathischen Nervenganglien. Wir können aber nicht annehmen, dass in der resezierten Gallenblase Zwischenstationen im Ganglion der sympathischen Nerven vorhanden sind. Gerade bei meinen Versuchen kann man den Unterschied der Nicotinwirkung an der resezierten Gallenblase und der lebenden Gallenblase sehen. Die an der ektomierten Gallenblase erhaltenen Resultate zeigten mit den mit Atropin erhaltenen einige Aehnlichkeit. Nach den Ergebnissen der Ersatzversuche mit Muscarin scheint das Nicotin wie beim Herzen so auch hier auf die Zwischenstation im Ganglion der sympathischen Nerven zu wirken. Bei Beförderung der automatischen Bewegung hat es, wenn auch nur in geringem Grade, die Neigung den Muskeltonus aufsteigen zu lassen. Hier also besteht ein Unterschied zwischen beiden. Wenn ich daher nach meinen Untersuchungsresultaten die Wirkung des Nicotins erkläre, so muss ich in erster Linie hervorheben, dass die Wirkung des Nicotins auf die Gallenblasenwand, wie auf den *Auerbach*sche Nervenplexus des Darmes, in einer Reizwirkung auf die Nervenganglien besteht. Ueber die Nervenganglien der Gallenblasenwand möchte ich später noch sprechen.

Dass diese meine Ergebnisse von denen von *Lieb* und *Mc. Whorter* verschieden sind, ist darauf zurückzuführen, dass genannte Autoren die automatische Bewegung nicht für wichtig genug gehalten haben und mit so grossen Dosen, wie der 1000—2000 fachen Verdünnung gearbeitet haben. Dass derartig starke Dosen Nicotin jegliches Nervensystem lähmen, ist altbekannt.

IV. Auf die glatte Muskulatur direkt wirkende Medikamente.

Barium hydrochloricum. Lässt man auf die durch eine grosse Dosis Atropin auf automatische Bewegung eingestellte Gallenblase 60 000 fach verdünntes Barium hydrochloricum einwirken, so wird die automatische Bewegung bedeutend lebhafter und auch der Tonus steigt auf.

Gibt man weiter Barium bis zur 200000 fachen Verdünnung, so steigt der Tonus rasch auf und die automatische Bewegung wird nach und nach kleiner und schliesslich ganz eingestellt, d. h. sie geht in krampfhafte

Kontraktion über. In diesem Zustande werden durch Atropin und Adrenalin keinerlei Veränderungen mehr bewirkt. (Kurve. 12.)

Zusammenfassung.

Die Gallenblase kann in ihrer physiologischen Lage ebenso wie im exstirpierten und überlebendem Zustande die periodischen Kontraktionsbewegungen selbständig ausführen. Die Zahl der Bewegungen ist 1—3 in der Minute und kann man bei diesen Bewegungen drei Typen unterscheiden.

Die Narkotika Morphin, Chloroform und Aether haben bei der Operation keinen Einflussauf die exstirpierte Gallenblase. Aber Veränderungen in der Temperatur der Nährflüssigkeit in der Wanne und das Fehlen von Sauerstoff schwächen mit dem Abfall des Tonus die periodische Bewegung. Die günstigste Temperatur für die Nährflüssigkeit ist 37—39°C.

Ueber die Wirkung von Medicamenten auf die exstirpierte Gallenblase lässt sich zusammenfassend dagen, dass Pilocarpin, Muskarin und Physostigmin den Muskeltonus der Gallenblase aufsteigen lassen und leicht krampfartige Kontraktion hervorrufen. Die Wirkung auf die automatische Bewegung ist je nach der angewandten Menge Pilocarpin oder Physostigmin, nach dem Zustande der Gallenblase vor der Einwirkung und je nach der Wirkung der Medicamente auf den Tonus verschieden. Ist nämlich im Anfang die automatische Bewegung schwach, wird der Tonus durch die Medikamenteinwirkung nicht bedeutend verändert oder ist die angewandte Menge klein, so befördern diese Medicamente die automatische Bewegung. Dagegen wird diese meist in den Fällen, in denen der Tonus aufsteigt, geschwächt. Muscarin scheint in allen Fällen die automatische Bewegung zu hemmen. Atropin und Scopolamin lassen die Gallenblase erschlaffen. Atropin in kleinen Dosen wirkt anfänglich auf die automatische Bewegung hemmend, dann befördernd. Die mittlere Dosis befördert von Anfang an die Kontraktionsbewegung. In grosser Dosis wirkt es natürlich von Anfang an hemmend. Scopolamin wirkt auf die automatische Bewegung der Gallenblase nicht so stark wie Atropin.

Wie bereits mitgeteilt, wirkt Adrenalin auf die Bewegung der Gallenblase machmal hemmend, manchmal befördernd und dieser Unterschied in der Wirkung lässt sich durch die angewandte Menge nicht erklären. In der Mehrzahl der bisherigen Fälle rief Adrenalin Aufsteigerung des Muskeltonus und Vergrösserung der Peristaltik hervor. Die wesentliche Ursache für diese Erscheinung ist noch nicht erklärt und bedarf weiterer Forschungen. Barium hydrochloricum wirkt direkt auf die Gallenblasenwandmuskeln und befördert

den Tonus ebenso wie die automatische Bewegung; in grösseren Dosen bewirkt es krampfartige Lähmung.

IV. Kapitel.

Einfluss des Sekretins auf die Ausscheidung der Galle.

I. Literatur.

Seit *Bayliss* und *Starling* das sogenannte Sekretin entdeckten, ist sein Einfluss auf die Ausscheidung der Verdauungssäfte des Magens und Pankreas insbesondere auch auf die Ausscheidung der Galle von *Henly*, *Polthier*, *Okada* und *Popielsky* untersucht worden, dabei alle Verfasser eine Vermehrung der Ausscheidungsmenge der Galle betonen. Aber über die Ursache dieser Erscheinung herrscht noch keine Einigkeit.

Fürth und *Schwarz* haben darüber Untersuchungen angestellt, ob das Sekretin auf das Nervensystem oder die Drüsenzellen selbst wirkt. Sie stellten aus dem Extrakt der Dünndarmschleimhaut der Kuh Cholin her und vermuteten aus der Tatsache, dass Pankreassaft und Speichel durch Sekretin vermehrt wird, dass es sich dabei um die Wirkung des Cholins handele. Aus dem Unterschied der Atropinwirkung sahen sie dann, dass die beiden Substanzen nicht identisch sind, sondern dass das Cholin ein Hauptbestandteil des Sekretins sein müsse. *Gizelt* verglich den Einfluss des Extraktes der Dünndarmschleimhaut und den des Peptons auf die Harnausscheidung und dachte sich beide Stoffe identisch. Ich habe um den Einfiuss auf die Gallenausscheidung in den Darmkanal zu prüfen, die Untersuchungen über das Sekretin folgendermassen durchgeführt.

II. Untersuchungsmethode.

Ich wollte insbesondere beobachten, welchen Einfluss das Sekretin auf die Gallenausscheidung hat und ich habe meine Versuche deshalb erst am Duodenalfistelhund und dann an der überlebenden Gallenblase ausgeführt. Das Sekretin habe ich auf die folgende Weise hergestellt.

Ich habe einen Hund unter allgemeiner Narkose in der Mittellinie laparotomiert, dann nach Unterbindung des Ductus choledochus und D. pankreaticus den Pylorusteil von einer ca ½ Meter darunterliegenden Stelle mit der Darmzange abgeklemmt und alsdann einen Troikar hineingesteckt. Das Innere wurde dann mit *Ringer*scher Lösung ausgespült und alsdann 20 ccm. 0.4 % iger Salzsäure hineingegossen und 5 Minuten darin belassen. Dann wurde die Lösung herausgenommen und nach Neutralisierung filtriert. Die so gewonnene Flüssigkeit war weisslich und leicht getrübt.

Tabelle X.

Sekretin.

Name und Körpergewicht des Hundes (Kg.).	Datum des Versuchs.	Injektion.	Sekretion.	Dauer der Sekretion.	Beginn des Ausflusses nach Injektion.	Bemerkung.
A' 12.000	5/X 1922	S_I 10 c.c. subcutan	1) Lebergalle 40 gtt. P.M. 2) Blasengalle 20 gtt. P.M.	1) 25 m. 2) 55 m.	1) 5 m. 2) 17 m.	
dgl.	6/X „	do.	1) Lebergalle schussweise 2) Blasengalle 5 gtt. P.M.		1) 28 m. 2) 17 m.	
dgl.	10/X „	S_I 15 c.c. subcutan	1) Lebergalle — 2) Blasengalle 5 gtt. P.M.		1) — 2) 17 m.	Magensaft u. Pankreassaft vermehrt
B 13.000	3/XI „	S_I 5 c.c. subcutan	1) Lebergalle schussweise 2) Blasengalle —		1) 6 m. 2) —	
C 22.000	4/XI „	S_{II} 6 c.c. subcutan	1) Lebergalle — 2) Blasengalle 6 gtt. P.M.	1) — 2) 40 m.	1) — 2) 13 m.	
D 8.000	4/XI „	S_{II} 1 c.c. subcutan	1) Lebergalle schussweise 2) Blasengalle —	1) 5 m.	1) 19 m.	Magensaft u. Pankreassaft vermehrt
dgl.	5/XI „	S_{II} 4 c.c. subcutan	1) Lebergalle — 2) Blasengalle 6 gtt. P.M.		1) — 2) 6 m.	
E 10.000	5/XI „	S_{II} 1.5 c.c. subcutan	—			
dgl.	8/XI „	S_{II} 10 c.c. subcutan	1) Lebergalle 5 gtt. P.M. 2) Blasengalle 10 gtt. P.M.		1) 27 m. 2) 20 m.	

Eine weitere Methode zur Gewinnung des Sekretins, die ich zur Anwendung brachte, ist die folgende. Ich habe bei einem Hunde vom Pylorus abwärts 45 cm des Dünndarmes reseziert, den Inhalt gründlich mit *Ringer*-Lösung gespült und dann den Darm in der Längsrichtung aufgeschnitten. Die Schleimhaut wurde mit dem Löffel ausgekratzt und im Mörser mit 0.4% iger Salzsäure zerstampft, schliesslich neutralisiert und filtriert.

III. **Versuch an Duodenalfistelhunden.**

Die Ergebnisse meiner Versuche an 5 Duodenalfistelhunden habe ich in der Tabelle X. wiedergegeben. Der Bequemlichkeit halber habe ich darin

das durch die erste Methode gewonnene Sekretin als S1 und das durch die zweite Methode gewonnene als S2 bezeichnet. (Tabelle 10)

Aus meinen Versuchen ist ein Unterschied zwischen den beiden Sekretin-Arten schwer zu erkennen. Es scheint durch S1 etwas mehr Lebergalle ausgeschieden worden zu sein, doch kann dieser Unterschied auf den Unterschied der Dosis zurückgeführt werden.

Die geringste Menge betrug 1 ccm. Galle und die Ausscheidung trat von 5 Minuten bis zu längstens 28 Minuten nach der Applikation ein. Dabei ist bemerkenswert, dass die Lebergalle in grösserer Menge ausgeschieden wurde und dass ihre Ausscheidung auch zeitlich rascher eintrat. Ich nehme aus dieser Beobachtung an, dass das Sekretin erst die Leberzellen reizt und ihre Sekretion befördert, sodass ein Teil gleich ausgeschieden wird und ein anderer in die Gallenblase hineinfliesst. Es ist also plausibel, dass die Ausscheidung der Galle in den Darm, je nach der Retention sekundär auftritt, wodurch der zeitliche Unterschied in der Ausscheidung erklärt wird. Diese Versuche allein aber genügen nicht um den Einfluss des Sekretins auf die Gallenausscheidung zu erforschen, ich werde daher diese mit den Ergebnissen der Versuche an der resezierten Gallenblase vergleichen.

Tabelle XI.

Cholin
0.1 % Chol. hydrochl.

Name und Körpergewicht des Hundes (Kg.).	Datum des Versuchs.	Injektion.	Sekretion.	Dauer der Sekretion.	Beginn des Ausflusses nach Injektion.	Bemerkung.
B 12.000	3/XI 1922	1 c.c. subcutan	1) Lebergalle 30 gtt. P.M. 2) Blasenglle 30 gtt. P.M.		1) 5 m. 2) 20 m.	
dgl.	do.	do.	1) Lebergalle 2) Blasengalle	—		
D 8.000	4/XI „	do.	1) Lebergalle 2) Blasengalle 6 gtt. P.M.	5 m.	1) — 2) 8 m.	
D 8.000	5/XI „	0.5 c.c. subcutan	1) Lebergalle 2) Blasengalle	—		
D 8.000	6/XI „	1 c.c. subcutan	1) Lebergalle 2) Blasengalle 18 gtt. P.M.	1) — 2) 10 m.	1) — 2) 30 m.	
E 12.000	8/XI „	do.	1) Lebergalle 2) Blasengalle 6 gtt. P.M.	1) — 2) 30 m.	1) — 2) 20 m.	

IV. Einfluss des Cholins auf die Gallenausscheidung.

Dass das Wesen des Sekretins noch unklar ist, habe ich schon w. o. dargelegt. Nun sind bei den Untersuchungen über das Sekretin schon viele Versuche mit Pepton gemacht worden und auch ich habe derartige Versuche schon gemacht, ich möchte hier deshalb zum Vergleich mit den Ergebnissen mit Sekretin auch den Einfluss des Cholins auf die Gallenausscheidung prüfen. Zu den Versuchen brauchte ich dieselben Hunde, die ich bei den Versuchen über das Sekretin gebraucht hatte. (Tabelle XI.) Das gebrauchte Cholin war 0.1 %iges Cholinum hydrochloricum (Merck.)

Nach meinen Versuchen wirkt 0.1 %iges Cholin bei subkutaner Injektion von 0.5 ccm. garnicht. Bei Injektion von 1 ccm. bemerkt man 8—30 Minuten nach der Injektion Ausscheidung der Blasengalle, doch keine Lebergallenausscheidung. Man kann also die Gallenausscheidung hervorgerufen durch das Cholin als durch Steigerung der Motilität der Gallenblase bewirkt ansehen. Aus den Versuchen an den Duodenalfistelhunden kann man also nicht annehmen, dass es sich bei Cholin und Sekretin um dieselben Wirkungen handele. Freilich bleibt noch der Vergleich mit den an der resezierten Gallenblase erzielten Ergebnissen. Ich möchte hier nur noch hinzufügen, dass das Cholin damals sehr schlecht zu bekommen war und dass immerhin die Möglichkeit besteht, dass die Konzentration zu gering war. Die Versuche müssen daher noch wiederholt werden.

V. Einfluss des Sekretins und Cholins auf die überlebende Gallenblase.

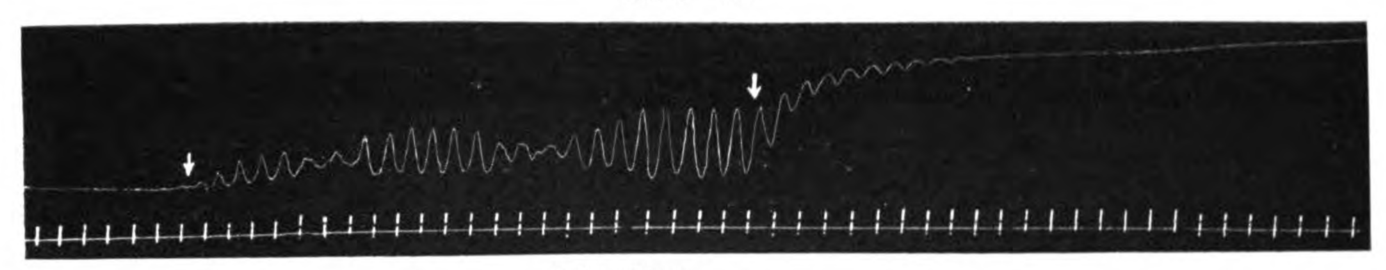
Bezüglich der Wirkung des Sekretins und Cholins auf die resezierte und in *Ringer*scher Lösung überlebende Gallenblase, habe ich in der Literatur keine Angaben gefunden. Diese Forschungen sind aber sehr wichtig, denn man kann aus ihnen einerseits feststellen ob das Wesen des Sekretins dasselbe ist wie das des Cholins und andererseits die Wirkung des Cholins auf die Gallenblase beobachten. Dazu spielen Untersuchungen über die Innervation der Gallenblase eine wichtige Rolle.

1. Versuche mit Sekretin.

1. Hund. 13 kg. männl. (12. IX. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. Zu 150 ccm *Ringer*scher Lösung 2 ccm Sekretin zugegeben. Die Peristaltik wurde nicht verstärkt, dagegen der Muskeltonus bedeutend aufgesteigert.

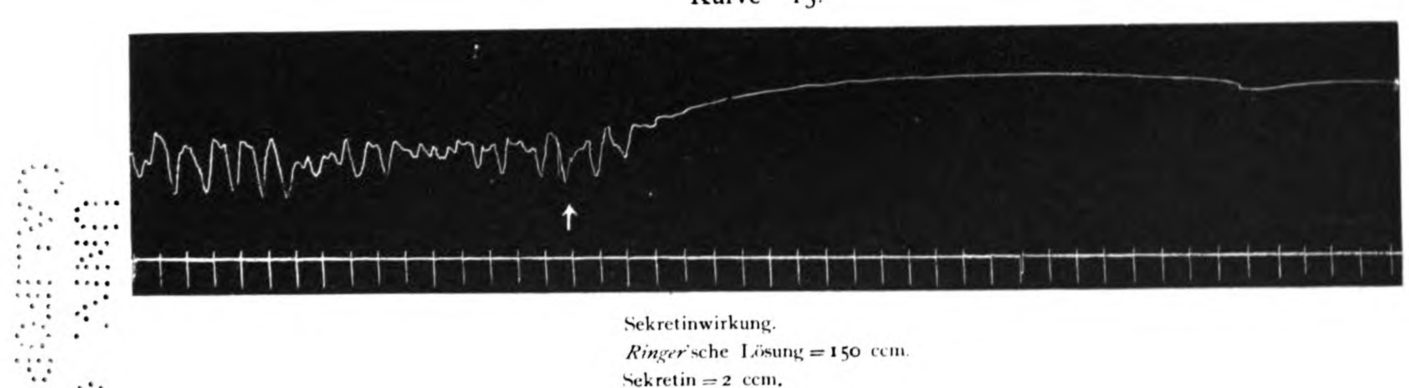
2. Hund. 8 kg. weibl. (16. IX. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. Zu 150 ccm *Ringer*scher Lösung wurden 5 ccm Sekretin zugegeben. Der Muskeltonus stieg bedeutend auf, und ging endlich zu tetanischer Kontraktion über. (Kurve 13.)

Kurve 12.



Bariumwirkung.
I. 60000 fache Verdünnung.
II. 20000 „
Zeitmarkierung = 1 M.

Kurve 13.



Sekretinwirkung.
Ringer'sche Lösung = 150 ccm.
Sekretin = 2 ccm.
Zeitmarkierung = 1 M.

3. Hund. 3 kg. männl. (16. IX. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. Auf 100 ccm *Ringer*scher Lösung wurden 2 ccm Sekretin zugegeben, doch trat keinerlei Reaktion ein. Nachdem 4 ccm Sekretin zugesetzt waren, trat immer noch keine Reaktion ein. Erst nachdem 5 ccm zugesetzt waren, stieg der Muskeltonus auf, die Peristaltik aber wurde nicht verändert.

4. Hund. 7 kg. männl. (7. 10. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. *Ringer*sche Lösung 150 ccm. Als Kontrolle brauchte ich Pankreatin, um festzustellen, ob die Aufsteigerung des Muskeltonus durch das Sekretin oder die beigemengte Masse, die bei der Darstellung desselben mit aufgenommen wird, zurückzuführen ist. Ausserdem untersuchte ich über den Unterschied in der Wirkung des Peptons.

1) Sekretin 5 ccm. Der Muskeltonus stieg auf, aber die Peristaltik blieb unverändert.

2) 3% iges Pankreatin 5 ccm. Keine Reaktion.

3) 5% iges Pepton. 2 ccm. Die Peristaltik wurde verstärkt, der Muskeltonus stieg etwas auf. (Kurve 14.)

5. Hund. 10 kg. weibl. (10. 10. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. *Ringer*sche Lösung 150 ccm. Bei den Versuchen habe ich Salz und Magensaft verglichen, weil bei der Herausnahme des Sekretins sich ohne weiteres Salz entwickelt. Den Magensaft eines anderen Hundes brauchte ich als Kontrolle.

1) Sekretin 3 ccm. Der Muskeltonus stieg auf, die Peristaltik blieb unverändert.

2) Salz. Ohne jeglichen Einfluss.

3) Durch Zugabe von 3 ccm Magensaft stieg der Tonus bedeutend auf. Gleichzeitig wurde die Peristaltik bedeutend verstärkt. (Kurve 15.)

6. Hund. 10 kg. männl. (12. 10. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. *Ringer*sche Lösung 150 ccm. Zur Kontrolle verglich ich mit der Wirkung des reinen Pankreassaftes eines anderen Hundes.

1) Pankreassaft 3 gtt. Ohne Reaktion.

2) Sekretin 5 ccm. Der Muskeltonus steigt auf, die Peristaltik bleibt unverändert.

7. Hund. 10 kg. weibl. (15. 10. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. *Ringer*sche Lösung 150 ccm. Als Kontrolle für das Sekretin habe ich den Einfluss der Galle auf die Kontraktionsbewegung der Gallenblase beobachtet. Ich gab 3 ccm Galle zu. Die Peristaltik wurde etwas verstärkt, der Muskeltonus aber blieb unveränderlich. Nach weiterer Zugabe bis zu 10 ccm stieg der Muskeltonus auf und die Peristaltik wurde allmählich abgeschwächt und schliesslich setzte sie ganz aus. (Kurve 16.)

Aus diesen 7 Versuchen geht hervor, dass das Sekretin den Muskeltonus der Gallenblase aufsteigen lässt, auf die Kontraktionsbewegungen derselben jedoch keinen Einfluss hat. Der als Kontrolle gebrauchte Magensaft lässt den Muskeltonus etwas aufsteigen und Pankreassaft, Pankreatin und Salz zeigen keinerlei Einfluss. Pepton lässt den Muskeltonus aufsteigen und verstärkt die Peristaltik. Auch Galle lässt den Muskeltonus aufsteigen.

II. Versuche mit Cholin.

Ich habe 0.1% iges Cholin (Merck), das ich vorher bei den Fistelhunden in Anwendung brachte, gebraucht.

1. Hund. 12 kg. weibl. (7. XI. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. *Ringer*sche Lösung 100 ccm. 0.5 ccm 0.1% igen Cholinum hydrochloricum zugegeben. Die Peristaltik wurde bedeutend verstärkt, die Häufigkeit aber blieb unverändert. Auch der Muskeltonus blieb unverändert. (Kurve 17.)

2. Hund. 4 kg. männl. (20. XI. 1922.) *Ringer*sche Lösung 100 ccm. Es wurden 0.5 ccm einer 0.1% igen Cholinum hydrochloricum-Lösung zugesetzt. Die Peristaltik wurde verstärkt, der Muskeltonus blieb unverändert. Nach weiterer Zugabe von 0.5ccm blieb die Häufigkeit zwar unverändert, die Peristaltik aber wurde verstärkt, trotzdem aber stieg der Muskeltonus nicht auf. Nach Spülung mit *Ringer*scher Lösung habe ich als Kontrolle 2ccm Sekretin zugegeben, dadurch wurde der Muskeltonus bedeutend gesteigert, dagegen die Peristaltik abgeschwächt wurde und krampfartige Kontraktion eintrat.

3. Hund. 4 kg. männl. (25. XI. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. *Ringer*sche Lösung 100 ccm.

Ich habe das Cholin allmählich regelmässig im Verhältnis 0.1 – 0.2 – 0.3 – 0.4 – 0.5 – 1ccm vermehrt. Nach der Vermehrung der Cholinzugabe wurde zwar die Peristaltik verstärkt, aber der Muskeltonus wurde nicht verstärkt.

4. Hund. 5 kg. männl. (27. XI. 1922.) Totale Ektomie der Gallenblase. Nachdem ich so die Einwirkung des Cholins auf die Gallenblase festgestellt hatte, gab ich nach der Zugabe von Cholin wieder Atropin, um festzustellen wie das Atropin bei Anwesenheit von Cholin wirkt.

*Ringer*sche Lösung 100 ccm. Es wurden 0.5 ccm 0.1% igen Cholinum hydrochloricum zugegeben. Die Peristaltik wurde verstärkt, der Muskeltonus blieb unverändert. Dann wurden 0.1 ccm 0.1% igen Atropinum sulfuricum zugegeben. Die Peristaltik wurde total eingestliet und auch der Muskeltonus fiel ab.

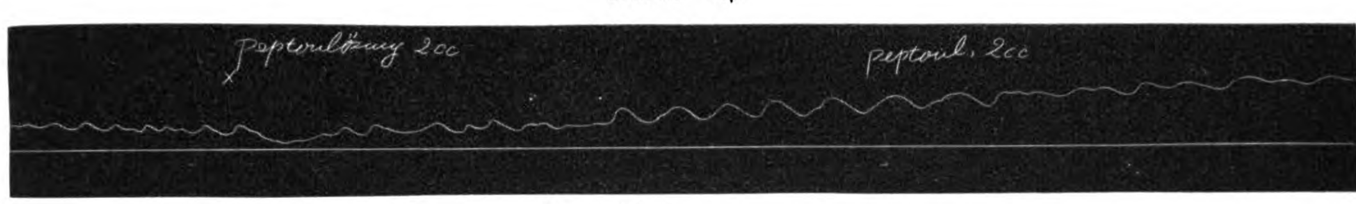
5. Hund. 7 kg. weibl. (29. XI. 1922) Totale Ektomie der Gallenblase. *Ringer*sche Lösung 150 ccm. Durch Zugabe 0.1% igen Cholins wurde die Peristaltik bedeutend verstärkt. Nach Zugabe von 0.1 ccm 0.01% igen Atropins wurde die Peristaltik total eingestellt und auch der Muskeltonus fiel ab.

Um zu bestimmen, ob das für die Versuche benützte Cholin tatsächlich echte Cholinwirkung hat, habe ich 0.1—0.5 ccm. 0.1% igen Cholins an 3 Hunde intravenös injiziert und den Blutdruck untersucht. 30 Sekunden nach der Injektion war der Blutdruck in allen drei Fällen bedeutend gesunken, die Peristaltik stieg auf, Gasabgang und Kotentleerung waren sehr häufig und auch Dispnoe kam vor. Daraus geht hervor, dass das von mir gebrauchte Cholin echte Cholinwirkung zeigt.

Zusammenfassung und Epikrise.

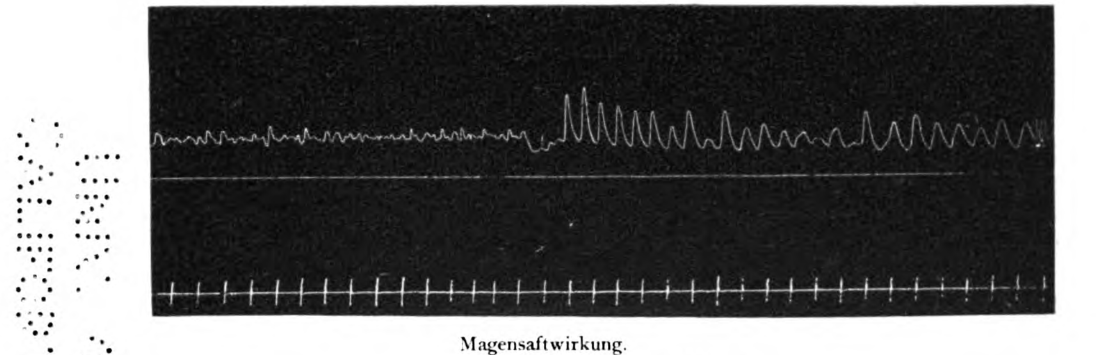
In allen Fällen wurde durch das mittels der zweiten Methode gewonnene Sekretin bei Duodenalfistelhunden Ausscheidung der Lebergalle und der Blasengalle beobachtet. Die kürzeste Zeitdauer von der Injektion bis zur Ausscheidung betrug 5 Minuten, dabei die geringste angewandte Menge 1 ccm. betrug. In der Mehrzahl der Fälle erscheint erst die Lebergalle und auch der ausgeschiedenen Menge steht die Lebergalle an erster Stelle. Vergleicht man die bei den Versuchen an Duodenalfistelhunden mit Sekretin und Cholin erhaltenen Resultate, so zeigt sich, dass nach subkutaner Injektion von 1 ccm. Cholin, das einige Autoren als die wesentliche Substanz des Sekretins ansehen, im raschesten Fall innerhalb 8 Minuten die Ausscheidung der Blasengalle, dagegen keine Lebergallenausscheidung beobachtet wurde. Rein von diesen Ergebnissen aus betrachtet ist also die Wirkung der beiden

Kurve 14.



Peptonwirkung.
Ringer'sche Lösung = 150 ccm.
Pepton = 5 % Lösung.

Kurve 15.



Magensaftwirkung.
Ringer'sche Lösung = 150 ccm.
Zeitmarkierung = 1 M.
Magensaft = 3 ccm.

Stoffe nicht gleich, es befördert Sekretin die Gallenabsonderung durch die Leberzellen, während Cholin die Kontraktionsbewegung der Gallenblase zu reizen, und dadurch Ausscheidung der Blasengalle zu bewirken scheint. Durch diese Versuche wollte ich den Einfiuss des Sekretins auf die Gallensekretion und Gallenausscheidung unter möglichst ungestörten physiologischen Verhältnissen beobachten. Da ich die Versuche ohne Ausschaltung des *Oddi*'schen Sphinkters ausführte, so ist die Gallenausscheidungszeit sehr verschieden. Bei beiden Mitteln scheint da, wo lange Zeit bis zur Ausscheidung benötigt wurde, der Einfluss des Tonus des *Oddi*'schen Sphinkters eine nicht geringe Rolle gespielt zu haben.

Bei Vergleich der Ergebnisse meiner Versuche mit Cholin und Sekretin an der resezierten Gallenblase zeigte es sich, dass Sekretin fast immer den Muskeltonus aufsteigen liess, dagegen Cholin die Kontraktionsbewegungen der Gallenblase verstärkte und den Muskeltonus nicht aufsteigen liess. Dass bei den Duodenalfistelhunden bei den Versuchen mit Sekretin die Ausscheidung von Blasengalle beobachtet wurde, dürfte auf die Aufsteigerung des Muskeltonus zurückzuführen sein, dagegen die Ausscheidung der Blasengalle bei Injektion von Cholin auf die Verstärkung der Kontraktionsbewegung der Gallenblase zurückzuführen ist. Aus diesen Ergebnissen ist es nicht ersichtlich, dass Cholin und Sekretin dieselben Substanzen sind. Das Verhalten des Sekretins zur Gallenblase ähnelt mehr dem des Peptons oder der Galle. Ich fürchtete, dass bei Entnahme des Sekretins Magensaft und Pankreassaft beigemischt würden und habe deshalb mit diesen Stoffen Kontrollversuche angestellt, doch konnte ich feststellen, dass deren Wirkung von der des Sekretins ungleich ist. Ueber die Wirkung des Cholins auf die Gallenblase habe ich in der Literatur noch keinerlei Mitteilung finden können, nach meinen Versuchen aber reizt es deutlich die Gallenblase und befördert Blasengallenausscheidung. Diese Tatsache ruft weitere Versuche über das Vorhandensein einer Reizsubstanz in der Gallenblasenwand zu studieren, hervor.

V. Kapitel.

Ueber ein cholinartiges Hormon in der Gallenblasenwand, festgestellt durch die Wirkungsveränderung des Adrenalins.

Es ist längst bekannt und wurde auch von mir wieder nachgewiesen, dass die Gallenblase ein autonomes Organ ist und in der Ernährungsflüssigkeit selbständige Bewegung auszuführen vermag. *Le' Heux* (1918) fand in der Darmwand Cholin als Hormon der Darmbewegung (wie *Weiland* es vermutet

hatte) und erklärte damit allerlei Fragan der Darmphysiologie. Bei meinen pharmakologischen Versuchen an der Gallenblase entstanden einige Fragen, die ich auf innere Sekretion der Gallenblase zurückführte; aus diesem Grunde führte ich eine Analyse der Nährflüssigkeit, in der die Gallenblase überlebte aus.

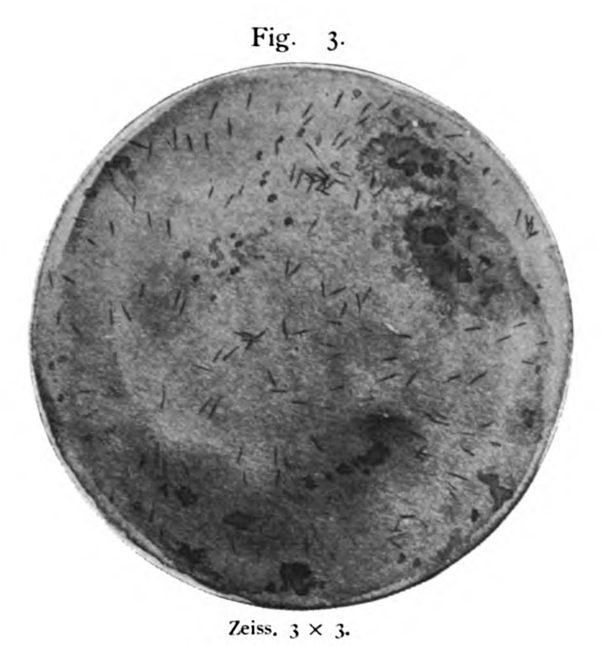
1.) Analyse der Ringerschen Lösung, in der die Gallenblase überlebte.

Methode: Die exstirpierte Gallenblase wurde mehrmals mit *Ringer* scher Lösung von innen und aussen abgewaschen, alsdann der Cysticusteil ligiert und dann die Blase in ca. 150 ccm. überleben gelassen. Nach 2 Stunden wurde die Flüssigkeit in einen Kolben genommen und unter verringertem Druck auf ein sehr geringes Volum eingedampft; alsdann wurden ca. 30 ccm. Methylalkohol hinzugefügt und der wässerige Niederschlag ausgefällt. Dieser wurde filtriert und dem Filtrate ca. das 5 fache an Aceton beigefügt, dadurch erhält man einen massiven, weisslichen Niederschlag. Es wird dann abermals filtriert und unter vermindertem Druck auf ein sehr geringes Volum eingedampft. Diese Masse wird im Exsiccator aufbewahrt, sie ist klar gelblich und zähe. (Tabelle XII) Sie ist in Alkohol oder Wasser gut löslich, in

Tabelle XIII.

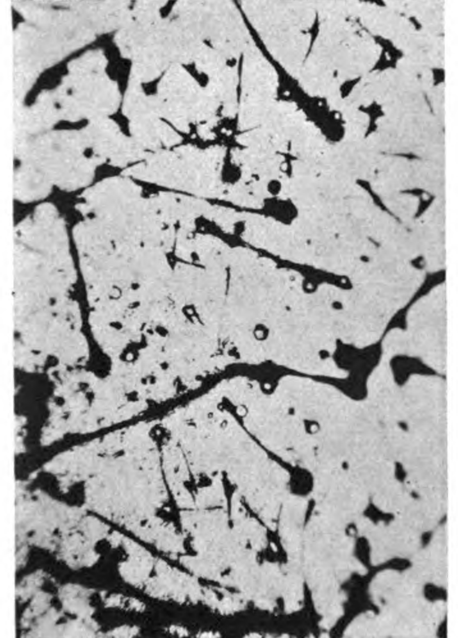
	Kristalle durch Gallenblasenextrakt in Aq. destillata			
Name u. Körpergewicht des Hundes (Kg.).	Datum des Versuchs.	Reagens.	Kristalle.	Dauer der Extrahierung.
D. 10.000	9I/II 1923	*Takayama's* Reagens	+	2 Std.
E. 11.000	11/III „	do.	+	do.
F. 16.000	15/III „	do.	+	3 Std.
J. 16.000	12/III „	$PtCl_2$	+	2 Std.
K. 4.000	16/III „	do.	+	2 Std.
D. 10.000	9/III „	$HgCl_2$	−	2 Std.
K. 4.000	18/III „	do.	+	2 Std.
L. 5.000	20/III „	do.	+	do.
M. 7.000	22/III „	do.	+	do.

Fig. 3.



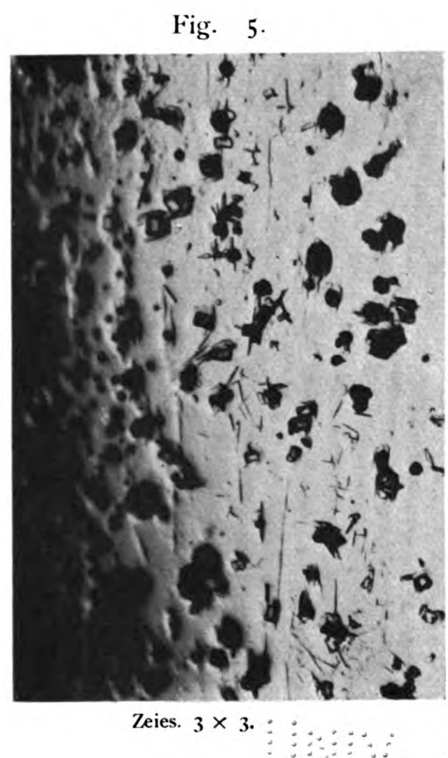
Zeiss. 3 × 3.

Fig. 4.



Zeiss. 3 × 3.

Fig. 5.



Zeies. 3 × 3.

Aether aber schwer löslich. Die alkoholische Lösung bildet mit dem *Staneck'* schen Reagenz bräunlich nadelförmige Kristalle, (Fig. 3) mit dem *Takayama'* schen Reagenz (2 % KJ, KJO_3 + 10 % Essigäsure) rhombische Nadeln, mit Platinchloridlösung gelblich hexaderartige Tafeln, (Fig. 4) mit gesättiger Alkoholsublimatlösung weisslich kurze Stäbchen. (Fig. 5). Solche Kristalle wurden auch aus dem wässerigen Extrakte der Gallenblase erhalten.

Tabelle XII.

	Kristalle durch Gallenblasenextrakt in d. *Ringer*'sche Lösung.			
Name u. Körpergewicht des Hundes (Kg).	**Datum des Versuchs**	**Reagens.**	**Kristalle.**	**Dauer der Extrahierung.**
A.'' 7.000	0/I 1923	Stanecks R.	+	2 Std.
B.' 15.C00	16/I "	do.	+	do.
C.' 10.000	26/I "	do.	+	3 Std.
G. 15.C00	3/II "	$PtCl_2$	+	2 Std.
H. 12.C00	5/II "	do.	—	do.
I. 18 000	8/II "	*Takayama's* Reagens	+	3 Std.
L. 5.000	6/III "	$HgCl_2$	+	2 Std.

2.) Kristagnophische Betrachtungen.

Die Kristalle ähneln ganz dem Cholin nach Kossel. Nach *Kinoschita* ist das *Staneck*'sche Reagens am empfindlichsten gegen Cholin. Meiner Erfahrung nach ist das *Takayama*'sche Reagens empfindlicher. Zu dieser Kontrollprobe brauchte ich Cholinum hydrochloricum (Merck) und erhielt analoge Kristallformen.

3) Physiologische Untersuchungen der Extrakte.

a) Untersuchung am Froschherzen.

Goethgen (1870) bestätigte die Cholinwirkung am Froschherzen, dass sie der Muscarinwirkung gleichwertig sei, nämlich diastolischen Stillstand hervorrufe. Im Gegensatz dazu konnte *Boehm* keine mucsarinartige Wirkung

des Cholins finden, doch bestätigte *Cervello Goethgens* Beobachtung und *Golowinski* beobachtete Pulsverlangsamung am Froschherzen und erklärte diese Wirkung als den Erfolg einer Reizung des *Ludwig*schen Ganglions. Ich machte mit dem Extrakt Versuche am Froschherzen und erhielt als Resultat diastolischen Stillstand. (Kurve. 18.) Zur Kontrolle brauchte ich Cholinum hydrochloricum (Merck) und erhielt dasselbe Resultat.

b) Untersuchungen am Dünndarm des Hundes, der Katze und des Kaninchens.

Nach *Franz Müller* steigt der Tonus des Dünndarms durch Cholin auf und diese Tonusaufsteigerung wird durch Atropin zum Stillstand gebracht. Er verglich das mit der Physostigmin-Wirkung, da die Lähmung, die durch Atropinwirkung hervorgerufen wurde, durch Cholin wieder aufgehoben wurde. *Le' Heux* hält das Cholin für ein wichtiges Hormon der Darmbewegung und *Kühlwein* bestätigte die peristaltische Darmerregung durch Cholin. *Arai* brauchte Cholin bei künstlicher Peritonitis und bemerkte Erhöhung der Lähmung. Im allgemeinen ist anzunehmen, dass Cholin den Plexus Auerbach erregt.

Ich benützte Gallenblasenextrakt erhalten mittels *Ringer*scher Lösung und destilliertem Wasser zur Darmuntersuchung und bemerkte bedeutende Erregung der Darmperistaltik und Tonussteigerung, die durch Atropin gänzlich gelähmt wurde. (Kurve 19, 20, 21.)

c) Untersuchungen über den Einfluss auf den Blutdruck.

Ueber den Einfluss des Cholins auf den Blutdruck herrschten schon früh verschiedene Ansichten. *Lohmann* fand es in der Marksubstanz der Nebenniere und bemerkte dadurch Blutdruckerniedrigung. *Fürth* und *Schwarz* betrachteten die blutdruckerniedrigende Wirkung des Sekretins als Cholinwirkung; *Franz Müller* beobachtete Blutdruckerniedrigung mit Erweiterung der Kapillaren, *Golowinski* Blutdruckerniedrigung mit Pulsverlangsamung. Einige Forscher dachten sich diese Tatsache als Wirkung der Zersetzungsprodukte des Cholins und *Popielski* beobachtete Blutdrucksteigerung.

Ich beobachtete durch die Gallenblasenextrakte deutliche Blutdruckerniedrigung, wie aus (Kurve. 22) hervorgeht. Als Kontrolle benützte ich Cholin (Merck) und bemerkte Blutdruckerniedrigung an demselben Tiere.

Kurve 16.

Gallenwirkung.
Ringer'sche Lösung = 150 ccm.
Zeitmarkierung = 10 Sec.

Kurve 17.

Cholinwirkung.
Ringer'sche Lösung = 100 ccm.
Cholinum hydrochloricum = 0.1 %. 0.5 ccm.
Zeitmarkierung = 1 M.

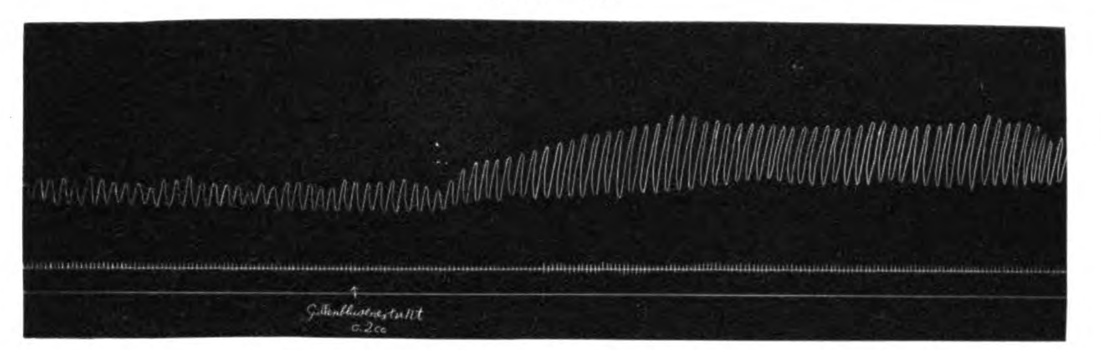
Kurve 18.

Gallenblasenextraktwirkung am Froschherzen. (in situ.)
Diastolische Stillstand.
Extrakt = 0,2 ccm.
Zeitmarkierung = 2 Sec.

Kurve 19.

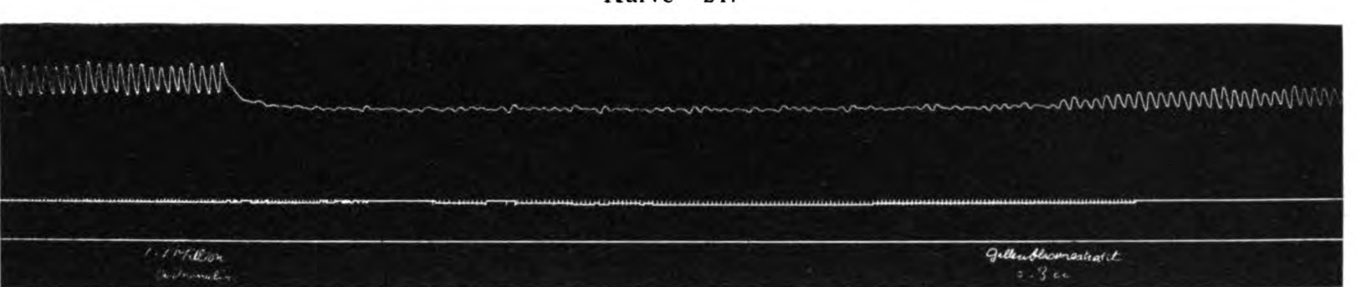
Gallenblasenextraktwirkung am Dünndarm des Kaninchens. Peristaltik erregt.
Extrakt = 0.3 ccm. Ueberlebend in 100 ccm. *Ringer*'cher Lsg.
Zeitmarkierung = 5 Sec.

Kurve 20.



Gallenblasenextraktwirkung am Dünndarm des Hundes.
Ueberlebend im 100 ccm. *Ringer*'scher Lsg.
Extrakt = 0,2 ccm. Peristaltik erregt.
Zeitmarkierung = 5 Sec.

Kurve 21.



Gallenblasenextraktwirkung am Dünndarm der Katze, nach Vorbehandelung mit 1. 0/00 Adrenalin 0,1 ccm. Peristaltik erholt sich wieder.
Ueberlebend in *Tyrode*'scher Lsg.
Zeitmarkierung = 5 Sec



d) Untersuchungen an der Gallenblase.

Ueber die Wirkung des Cholins auf die Gallenblase finden sich in der Literatur keinerlei Angaben. Ich habe im III. Kapitel Versuche über den Einfluss des Sekretins auf die Gallenausscheidung und gleichzeitig Untersuchungen über die Cholinwirkung mitgeteilt. Dabei habe ich an der überlebenden Gallenblase Peristaltikerregung durch Cholin experimentell nachgewiesen. Auch der Gallenblasenextrakt erregt die Gallenblasenperistaltik deutlich und diese Erregung wurde durch Atropin gänzlich gehemmt. (Kurve. 23)

Die Ergebnisse dieser physiologischen Untersuchungen sind folgende:

1.) Das Froschherz stand durch Gallenblasenextrakt in der Diastole still.
2.) Die Darmperistaltik des Hundes, des Kaninchens und der Katze wurden stark erregt und diese Erregung wurde durch Atropin gehemmt.
3.) Der Blutdruck des Hundes und des Kaninchens fiel deutlich ab.
4.) Auch die Gallenblasenperistaltik wurde erregt und diese Erregung durch Atropin erschöpft.

Diese physiologischen Eigenschaften, die Kristallformen und überdies die *Kochbeständigkeit* führten mich zu dem Gedanken, dass die Hauptbestandteile des Gallenblasenextraktes dem Cholin analog seien. Tatsache ist, dass die in der Nährflüssigkeit überlebende Gallenblase in diesen Flüssigkeit eine cholinartige Substanz ausscheidet. Diese Anwesenheit eines Hormons in der Gallenblasenwand ist für die Gallenblasenphysiologie sehr wichtig. Ich werde einige Fragen der Gallenblase, die sich aus meinen Untersuchungen ergaben, nochmals unter der Annahme eines cholinartigen Hormons in der Gallenblasenwand durch neue Versuche nachprüfen.

4. Ueber die Automatie der Gallenblase.

Es dauert geraume Zeit bis die Gallenblase, die exstirpiert worden ist und in der Nährflüssigkeit überlebt, wieder spontane Bewegung beginnt. Man hat diese Erscheinung bisher als Schock durch operativen Eingriff entstanden, angesehen. Meiner Ansicht nach ist diese Erklärung zu einfach und unklar, es bedarf einer überzeugenderen Ursache um diese Erscheinung zu erklären. Ich wollte mich zunächst der Ganglienzellen in der Gallenblasenwand versichern. Die Struktur der Gallenblasenwand ist noch sehr wenig bekannt und bildet das Forschungsmaterial vieler Autoren. *Dogiel*

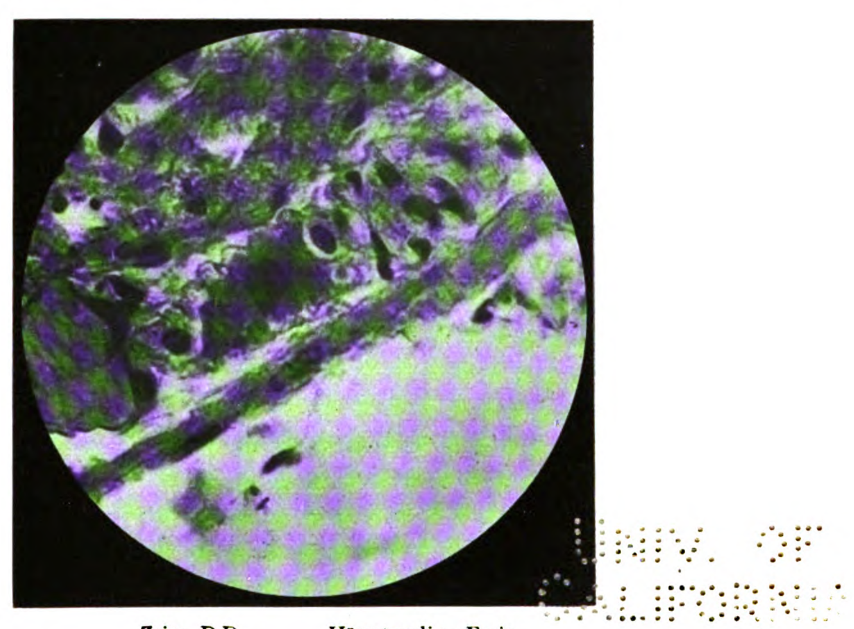
stellte Untersuchungen über die Ganglienzellen an und teilte sie in drei Typen ein. *Scimonowicz* nimmt in seinem Lehrbuche an, dass die Verhältnisse der Ganglienzellen denen des *Auerbach*schen Plexus in der Darmwand analog seien. Derartige Darstellungen sind nur auf anatomische Erwägungen begrenzt und sind bisher vom physiologischen Standpunkte nirgends behandelt worden.

Ich versuchte zunächst durch die nachstehende Untersuchungsmethode die Gegenwart der Ganglienzellen in der Gallenblasenwand festzustellen: Fixation mit Formalin und Pikrinsäure. Färbung durch Hämatoxilin-Eosin, *Cajal*'sche Versilberung, Eisenhämatoxilin, *van Gieson*'sche Färbung. Ich stellte damit die Gegenwart der Ganglienzellen in der Blasenwand fest. (Fig. 6.) Die Ganglienzellen sind an der Halsgegend sehr gut nachweisbar, doch auch am Corpusteil und am Fundus vorhanden. An diesen Stellen sieht man eine Ansammlung von Kapillaren; an den Stellen, wo die Gallenblase mit der Leber verklebt ist, sind die Ganglienzellen kaum nachweisbar und auch die Muskulatur ist sehr dünn. Die Ganglienzellen finden sich meistens in der Muskelschicht, aber die Anordnung ist nicht regelmässig, wie im Darme. Sie finden sich entweder nahe an der Schleimschicht oder an der Serosa. Die Gallenblase hat also mehrere Ganglienzellen in ihrer Wand und ist nachweislich ein autonomes Organ. Die Automatie der Gallenblase beginnt immer nach einigen Stunden in der Nährlösung und diese Nährlösung enthält nach Verlauf einiger Zeit immer eine cholinartige Substanz. Erneuert man die Nährflüssigkeit, so wird die spontane Bewegung abgeschwächt. Ich vermute daraus, dass die Ganglienzellen das autonome Zentrum der Gallenblase sind und dass diese durch die cholinartige Substanz gereizt werden. Nach *Dale* und *Ewins* wirkt Cholin als Reizmittel auf das parasympathische System und es verhält sich also die spontane Bewegung der Gallenblase ganz analog der des Enteric Systems. Das festzustellen will ich nun weiterhin die Wirkung des Adrenalins auf die Gallenblase einer weiteren Untersuchung unterziehen.

5. Ueber die Wirkung des Adrenalins auf die Gallenblase.

Es steht anatomisch fest, dass die Innervation der Gallenblase durch den N. Vagus, den N. Sympathicus und N. phrenicus beherrscht wird; ihre physiologische Bedeutung ist aber sehr unklar. Aus den Versuchen mehrerer Autoren lässt sich mutmassen, dass die Ausscheidung der Galle der Blase bei der Verdauung in das Duodenum vom N. vagus beherrscht wird, doch fehlt dazu jeglicher sichere Nachweis. *Doyon* stellte durch

Fig. 6. Ganglienzellen in d. Gallenblasenwand.



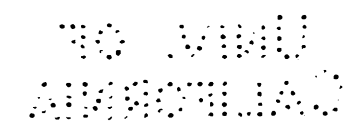
Zeiss. D.D. Hämatoxylin—Eosin.

Tierexperiment fest, dass Reizung des Zentralstumpfes des N. sympathicus Erschlaffung der Gallenblase und des *Oddi*'schen Sphinkters und Reizung des Zentralstumpfes des Vagus Kontraktion der Gallenblase und Erschlaffung des *Oddi*'schen Sphinkters zur Folge hat, dagegen Reizung des peripheren Teils des Vagus ohne jede Wirkung bleibt. Er schloss daraus, dass die motorischen Nerven der Gallenblase im N. sympathicus enthalten seien. *Courtade* und *Guyon* schnitten den Vagus im Brustteil durch und reizten ihn an der Peripherie, dabei beobachteten sie Kontraktion der Gallenblase und Oeffnung des Sphinkters. *Iwanaga* beobachtete auf elektrischen Reiz des peripheren Teils des Vagus Kontraktion der Gallenblase und Gallenausscheidung nach Pilocarpininjektion beim Duodenalfistelhund. Ich habe über die Wirkung verschiedener Gifte bei Duodenalfistelhunden unter Ausschluss des Schliessmuskels und auf die überlebende Gallenblase bereits eingehend berichtet. Es ergab sich für mich daraus, dass die Gifte, die wie Pilocarpin und Physostigmin den N. Vagus reizen, Gallenausscheidung hervorrufen, gleichzeitig bemerkte ich Tonussteigerung der Gallenblase.

Es wäre vielleicht richtiger, dass man den N. vagus für die Gallenblase nicht als eine einfache, motorische Faser, sondern als Regulator der Motilität anzusehen, weil die Gallenblase von vornherein ihr automatisches Zentrum besitzt, welches ohne Vagusbeteiliguug durch eine Hormon stets in gereizten Zustand gesetzt wird.

Der N. sympathicus der Gallenblase geht von der vorderen Wurzel des VI. Brust-, des I. Sakralnerven aus und bildet den N. splanchnicus major und geht dann als postganglionäre Faser zur Peripherie. Nach *Doyon*, *Bainbridge* und *Dale* gibt dieser N. splanchnicus major die motorische und hemmende Faser für die Gallenblase. Ueber die Einflüsse der Sympathicusreizung auf die Gallenausscheidung in das Duodenum sind verschiedene Theorien bekannt; *Ratherford*, *Babkin*, *Dood*, *Prevost* und *Binet*, *Albertoni* und *Barbera*, *Neubauer*, *Okada* u.A. berichteten über Verminderung in der Gallenausscheidung bei Sympathicusreizung.

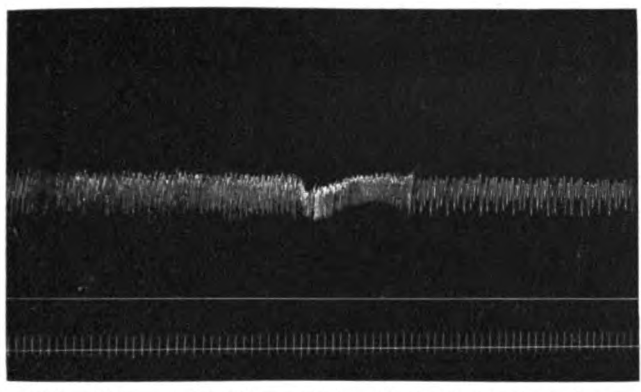
Langley berichtete über Zunahme der Gallenausscheidung bei Fistelhunden mit und ohne Gallenblase nach Adrenalininjektion und zwar bemerkte er bei den Tieren mit Gallenblase zuerst eine Verminderung der Gallenabscheidung und führte das auf Erschlaffung der Blase infolge der Adrenalinwirkung zurück. Dagegen sah er die Zunahme der Gallenausscheidung als Erfolg der Drucksteigerung in der Gallenblase durch Leberschwellung infolge der Adrenalinwirkung an. Das stimmt mit der Ansicht *Bainbridge* und *Dale*'s überein und diese fügen hinzu, dass Adrenalin eigentlich die Blasenmuskulatur erschlaffen lässt, doch die Aufsteigerung des Blutdrucks der Leber und der



Gallenblase liessen die Resultate sehr verwirrt erscheinen. *Iwanaga* erhielt mit Adrenalin dieselben Resultate wie mit Atropin, d. h. die Hälfte der Falle fiel positiv, die Hälfte negativ aus. Dagegen bemerkte er an cholecystektomierten Hunden Fälle von Zunahme und an Tieren mit Gallenblase Fälle mit Abnahme der Gallenausscheidung. Das führte er darauf zurück, dass bei Lähmung des Vagus · beide, *Oddi*'scher Schliessmuskel und Gallenblase, oder auch nur die Gallenblase ihre Funktion verloren, und dass bei Reizung des Sympathicus beide ihre Funktionen zeigten. Bei meinen Versuchen an Fistelhunden unter Ausschaltung der Funktion des Sphinkter *Oddi* zeigte sich im Grossen und Ganzen Abnahme der Gallenausscheidung, doch trat zuweilen auch Zunahme ein. Bei der Gallensekretion in das Duodenum ist die Aufsteigerung des Innendrucks in den Gallenwegen sehr wichtig· und dazu spielt die Kontraktion der Gallenblase eine grosse Rolle. Es ist sehr wichtig um die Beziehungen des Sympathicus zur Gallensekretion zu klären, den Einfluss des Adrenalins auf die Gallenblase und den *Oddi*'schen Schliessmuskel festzustellen. Im Kapitel III habe ich bereits die Wirkung des Adrenalins auf die Gallenblase besprochen, dabei ich bereits darlegte, dass die Resultate sehr verschieden sind, in mehreren Fällen sich jedoch Tonusaufsteigerung und Kontraktionsverstärkung gezeigt habe. Daher glaubte ich die an den Duodenalfistelhunden erhaltenen Resultate für richtig halten zu müssen. Aber jene Organe werden durch die doppelte Innervation durch die N. Vagi und sympathicus beherrscht und beide Nerven halten eine Harmonie und nehmen die für ihre Funktion vorteilhafteste Haltung ein. Dazu ist es klar, dass der N. Vagus in der Gallenblase motorisch wirkt und daher die Gallenausscheidung auf Adrenalininjektion ganz mannigfaltig wirkt. Aber nicht nur diese mannigfaltigen Resultate erhält man, es zeigt sich auch an der überlebenden Gallenblase Tonuserhöhung und Kontraktionsverstärkung als Adrenalinwirkung. Man wird daher an der Richtigkeit der Resultate irre. Die Erklärung wäre einfach, wenn, wie *Freese*, *Bainbridge* und *Dale* behaupteten, der Sympathicus die hemmenden und motorischen Fasern enthielte, aber sie ist nicht befriedigend.

Iwanaga erhielt bei Tierversuchen mit dem *Oddi*'schen Sphinkter ganz entgegengesetzte Resultate und führte ihre Ursache auf die Nährflüssigkeit zurück. Ich konnte in der Nährflüssigkeit, in der die Gallenblase überlebte, ein cholinartiges Hormon nachweisen und kam daher auf den Verdacht, dass die verschiedenartige Adrenalinwirkung auf das Vorhandensein dieses Hormons in der Nährflüssigkeit zurückzuführen sei. Ich führte daraufhin die folgenden Versuche aus.

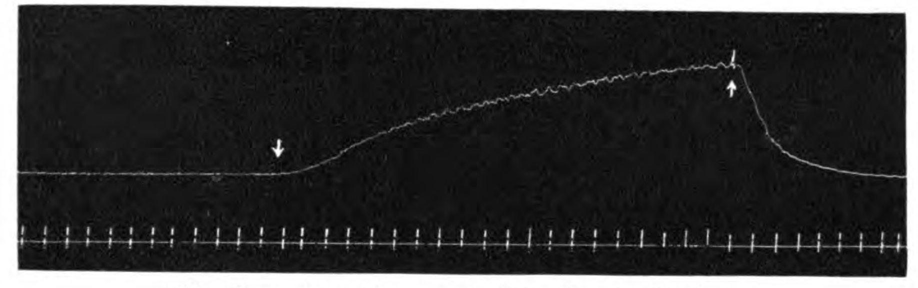
Kurve 22.



Gallenblasenextraktwirkung auf den Blutdruck des Kaninchens.
Blutdruck deutlich erniedrigt.
Extrakt = 0,3 ccm.
Zeitmarkierung = 30 Sec.



Kurve 23.



Gallenblasenextraktwirkung an der Gallenblase des Hundes.
Ueberlebend in 100 ccm. *Ringer*'scher Lsg.
Tonus aufgestiegen, Peristaltik erregt.
Durch 0,1 0/00 Atropin 0,1 ccm. deutlich gehemmt.
Zeitmarkierung = 1 M.

Versuch I. Die Wirkung des Adrenalins auf die Gallenblase, die zuerst mit Cholin oder Gallenblasenextrakt gereizt wurde.

Protokoll. 1. Hund. 7 kg. (24. XI. 1922) *Ringer*sche Lösung 200 ccm. Darin 1 ccm 0.1% iges Cholinum hydrochloricum (Merck.) Peristaltikverstärkung und Tonusaufsteigerung. Nach 20 Minuten fügte ich 0.2 ccm 0.1% igen Adrenalins zu und alsbald stieg der Tonus auf uud die Peristaltik wurde doppelt so stark.

2. Hund. 5 kg. (27. XI. 1922) *Ringer*sche Lösung 150 ccm. 2 ccm 0.1% iges Cholin. Peristaltik verstärkt. Nach 20 Minuten fügte ich 0.5 ccm Adrenalin hinzu und nun stieg der Tonus auf. Peristaltik unverändert.

3.) Hund. 14. kg. (1923.) *Ringer*'sche Lösung 150 ccm. 10 ccm Cholin. Peristaltik vergrössert. Nach 30. M. wurden 1.0 ccm. Adrenalin zugefügt. Peristaltik unverändert. Tonus aufgestiegen.

4.) Hund. 5. kg. (25. II. 1923.) *Tyrode*'sche Lösung 150 ccm. 1.0 ccm Cholin. Peristaltik vergrössert. Tonus gesteigert. Nach 25. M. wurden 0.5 ccm Adrenalin hinzugefügt. Tonus weiter gesteigert, Peristaltik auf das zweifache verstärkt. (Kurve 24.)

5.) Hund. 4. kg. (3. III. 1923.) *Tyrode*'sche Lösung 200 ccm. 1.0 ccm Gallenblasenextrakt. Peristaltik vergrössert. Tonus unverändert. Nach 15 M. 0.2 ccm 0.1 %iges Adrenalin zu. Der Tonus stieg stark auf. Nach Hinzufügung weiterer 0.2 ccm stieg der Tonus sehr stark auf und die Peristaltik wurde verstärkt. Durch Atropin wurde diese Erregung gehemmt. (Kurve 25.)

Aus diesen 5 maligen Versuchen beobachtet man deutlich Tonusaufsteigerung und Peristaltikverstärkung durch Adrenalin nach vorheriger Behandlung mit Cholin oder Gallenblasenextrakt. Diese Tatsache führt uns auf die Theorie von *F. Müller* zurück, der die Wirkung des Cholins auf verschiedene Organe studierte und es als zwiefachen Antagonist für Adrenalin ansah. In meinem Versuche verhält es sich anders, es zeigt sich nämlich, dass Cholin die Adrenalinwirkung verändert.

Versuch II. Die Wirkung des Adrenalins auf die von der Serosa in toto befreiten Gallenblase.

a) Bei Vorbehandlung mit Cholin und Gallenblasenextrakt.

b) Bei Nicht - Vorbehandlung mit Cholin.

Die in letzten Kapitel geschilderten Resultate stimmen fast gänzlich mit den in Kapitel II geschilderten überein. Daraus lässt sich sagen, dass die Adrenalinwirkung zuzeiten verändert ist, wenn die Vagusendapparate gereizt werden. Von einem anderen Standpunkte kann man aber behaupten, dass die Adrenalinwirkung von Anfang an die Peristaltik der Gallenblase erregt. Dazu führte ich Versuche an der von der Serosa befreiten Gallenblase aus, um einerseits das Adrenalin direkt auf die peripheren sympathischen Fasern wirken zu lassen und andererseits zu prüfen, ob die Serosa an der Sezernierung des cholinartigen Hormons beteiligt ist.

Protokoll 1. Hund. 13 kg. (7. VI. 1923) Cholecystektomie. Serosa in toto entfernt. *Ringer*'sche Lösung 200 ccm. Die Gallenblase bewegt sich lebhaft. 0.5 ccm 0.1% iges Adrenalin. **Die Automatie stand prompt still, der Muskeltonus fiel schnell ab.** Durch Hinzufügung von 0.3 ccm 0.1% iges Cholin stieg der Tonus wieder auf. Danach fügte ich wieder Adrenalin hinzu, doch wurde dadurch die Automatie nicht zum Stillstand gebracht. (Kurve 26.)

2. Hund. 25 kg. (9. VI. 1923) *Ringer*'sche Lösung 200 ccm. 1 ccm 0.1% iges Adrenalin. Die Automatie wurde stark gehemmt. Der Tonus fiel stark ab.

3. Hund. 7 kg. (26. VI. 1923) *Ringer*'sche Lösung 200 ccm. 1 ccm 0.1% ges Adrenalin. Automatie stand gänzlich still, erholte sich aber nach 10 Minuten wieder. Nach 20 Minuten fügte ich Cholin hinzu und darauf stieg der Muskeltonus bedeutend auf und die Peristaltik erholte sich wieder zusehends. Danach wirkte Adrenalin schon nicht mehr.

4. Hund. 10 kg. (30. VI. 1923) *Ringer*'sche Lösung 200 ccm. 1 ccm 0.01% iges Adrenalin, wirkungslos. 2 ccm Adrenalin, wirkungslos. 1 ccm 0.1% ges Adrenalin. Die Automatie stand still.

Daraus ergibt sich, dass bei der Gallenblase nach Entfernung der Serosa in toto durch Adrenalin die Automatie zum Stillstand gebracht wird. Die angewandte Menge Adrenalin ist dieselbe wie in Kapitel III. Ich führte deshalb weitere Versuche mit Adrenalin an der Gallenblase nach Entfernung der Serosa und Vorbehandlung mit Cholin, aus.

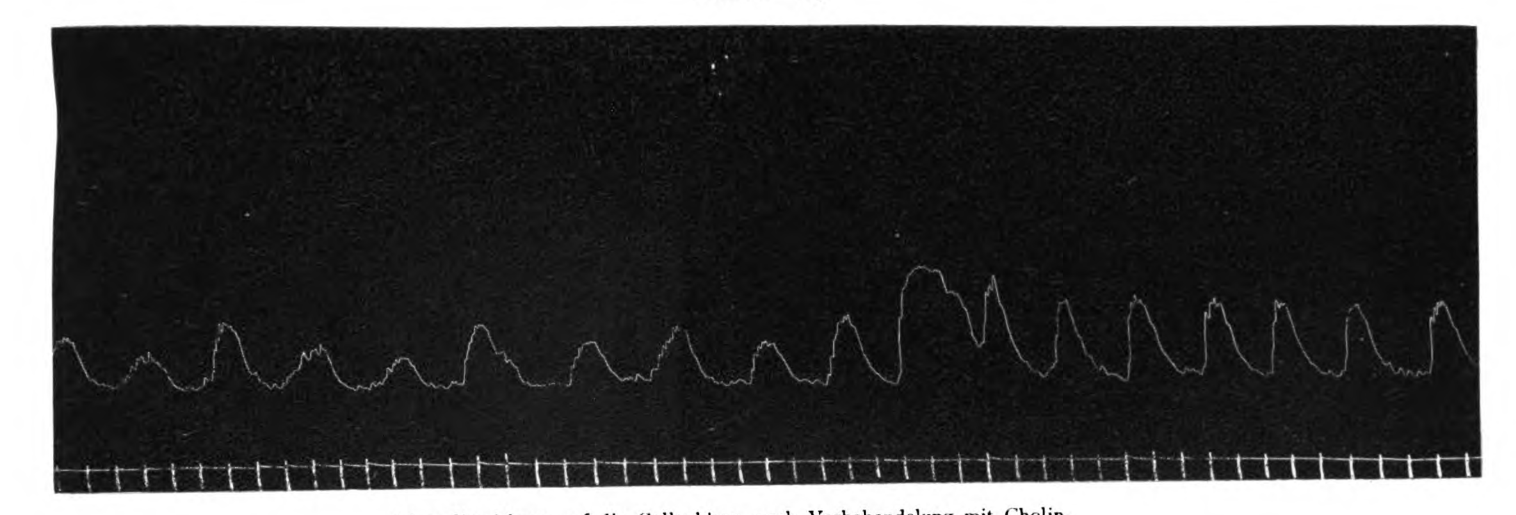
Protokoll. 1. Hund 12 kg. (10. VI. 1923) *Ringer*'sche Lösung 200 ccm. 0.1% iges Cholin 5 ccm. Die Automatie wurde sehr lebhaft. Danach 1 ccm 0.1% iges Adrenalin. Der Tonus stieg auf, die Peristaltik wurde bedeutend verstärkt. (Kurve 27.)

2. Hund 15 kg. (15. VI. 1923) *Ringer*'sche Lösung 200 ccm. 1 ccm 0.1% iges Cholin. Die. Peristaltik wurde verstärkt. 0.5 ccm 0.1%iges Adrenalin. Der Tonus stieg auf, die Peristaltik wurde verstärkt.

Dieselbe Tatsache trat schon in dem vorhergehenden Versuche hervor. Die Gallenblase, obwohl der Serosa beraubt, stellt die Automatie auf Adrenalinwirkung hin nicht ein, wenn sie vorher mit Cholin behandelt wird. **Es geht daraus also sicher hervor, dass die Wirkung des Adrenalins bei Anwesenheit von Cholin verändert wird.**

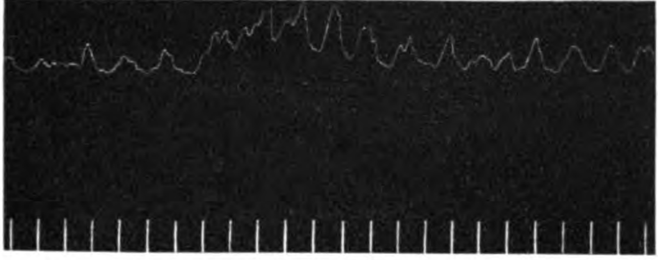
Es wäre nun äusserst wichtig die Dosisverhältnisse zwischen beiden zu bestimmen, doch ist eine exakte Bestimmung fast unmöglich, denn die Gallenblase sezerniert höchstwahrscheinlich immer ein cholinartiges Hormon und dieses wird schwer zu bestimmen sein, bleibt also bei dem Abwägen der beiden Mittel unberücksichtigt. Meiner Ansicht nach wird die cholinartige Substanz wahrscheinlich in jeder Schicht sezerniert, weil alle Zellen die *Mitochondria* enthalten und die Mitochondria das Lecithin, das als die Muttersubstanz des Cholins angesehen wird, enthält. Dazu ist Tatsache, dass die Mitochondria in gewissen Zuständen der Zelle ganz inkonstant ist, es ist daher das Verhältniss zwischen den beiden Stoffen in der Nährflüssigkeit mit mathematischer Genauigkeit nicht festzustellen. Zur Untersuchung des Sezernierungsgrades der cholinartigen Substanz in der Nährflüssigkeit bei der Gallenblase nach Entfernung der Serosa, stellte ich mit *Ringer*'scher Lösung

Kurve 24.



Adrenalinwirkung auf die Gallenblase, nach Vorbehandelung mit Cholin.
Ueberlebend in 150 ccm. *Tyrode*'scher Lsg.
Cholin 0,5 %, 1,0 ccm.
Adrenalin 0,01 %, 0,5 ccm.
Zeitmark: — 1 M.

Kurve 25.



Adrenalinwirkung auf die Gallenblase, nach Vorbehandelung mit Gallenblasenextrakt.

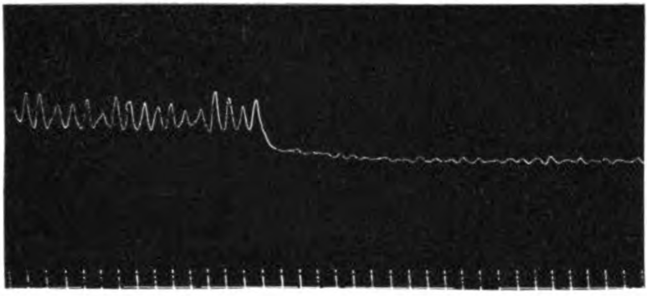
Ueberlebend in 200 ccm. *Tyrode*'scher Lsg

Adrenalin = 0.1 %, 0.2 ccm.

Gallenblasenextrakt = 1.0 ccm.

Zeitmarkierung = 1 M.

Kurve 26.



Adrenalinwirkung auf die Gallenblase, die von der Serosa in toto befreit.

Ueberlebend in 200 ccm. *Ringer*'scher Lsg.

0.1 % Adrenalin 0.5 ccm.

Die Automatie wurde zum Stillstand gebracht.

Zeitmarkierung = 1 M.



und mit destilliertem Wasser Extrakte her und prüfte mit: *Staneck*'schem Reagens, Platinchlorid-Lösung, *Takayama*'s Reagens und einer gesättigten Lösung von Sublimat-Alkohol.

Tabelle XIV.

Kristalle d. Gallenblasenextrakts. (Muskelschicht),

Name u. Körpergewicht des Hundes (Kg.).		Datum des Versuchs.		Reagens.	Flüssigkeit zur Extrahierung.	Kristalle.	Dauer d. Extrahierung.
A'''	4 000	9/VIII	1922	1) Staneck's R. 2) PtCl, 3) $HgCl_2$	Aq. destill. do. do.	(+) (—) (—)	3
B''	12.000	9/VIII	1922	1) Staneck's R. 2) $HgCl_2$	Aq. destillata	(—) (—)	2
C''	10.000	14/VIII	"	$HgCl_2$	Aq. desillata	(—)	3
D''	12.000	16/VIII	"	*Staneck*'s R.	"	(+)	4
E''	10 000	20/VIII	"	$PtCl_2$	Aq. destilla	(—)	3
F''	20.000	22/IX	"	$HgCl_2$	*Ringer*'s Lös.	(—)	3
G'	18 000	25/IX	"	*Staneck*'s R.	Aq. destill.	(—)	3
H'	20.000	15/X	"	*Staneck*'s R.	*Ringer*'s R.	(—)	3
I.	12 000	29/XI	"	*Takayama*'s R.	Aq. destill.	(—)	3

Tabelle XV.

Hund. \ Lecithin		Serosa.	Muscularis.
A_4	15	0.008489	
B_3	12	0.023841	
C_3	12		0.003575
D_3	19		0.004729
E_3	10	0.017352	
F_3	6		0.002463
G_3	10		0.002656
H_3	13	0.006327	
Durchschnitt		0.0114002	0.0033308

Dadurch erfuhr ich, wie in Tabelle XIV gezeigt ist, dass die Krystalle sich nur sehr schwer bilden. Weiterhin rechnete ich dann den Lecithingehalt der Gallenblase mit und ohne Serosa aus. Die Resultate finden sich in Tabelle XV. Daraus ergab sich weiter, dass die intakte Gallenblase auch reichlich Lecithin in die Nährflüssigkeit ausscheidet. Natürlich ist dieser Vergleich der beiden Blasen nicht absolut zu nehmen, denn sie waren ja gar nicht gleich gross. Vermutlich hat die Serosa eine eigentümliche Funktion der Durchlässigkeit für das Hormon, sodass ihr Vorhandensein einen grossen Einfluss auf die Ausscheidung hat.

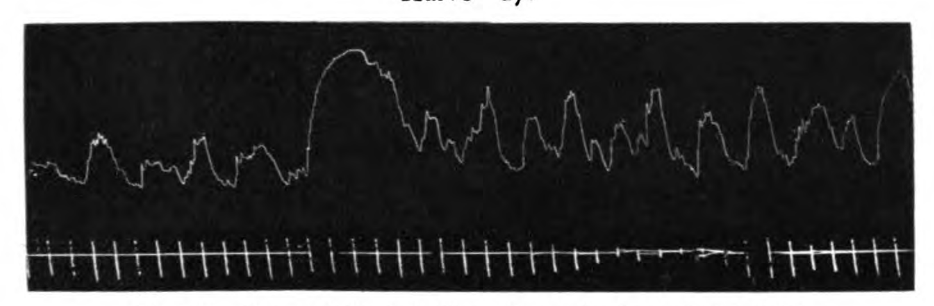
VI. Die Wirkung des Atropins auf die von der Serosa in toto befreiten Gallenblase.

Le' Heux führte die Ursache für die verschiedene Wirkung des Atropins auf den Darm auf das Vorhandensein des Cholins in der Darmwand zurück und stellte diese Behauptung experimentell sicher. Auch die Atropinwirkung auf die Gallenblase ist sehr kompliziert und nicht einheitlich zu entscheiden. Während es mir gelang die Ursache für die verschiedene Adrenalinwirkung auf die Gallenblase auf das Vorhandensein des Cholins zurückzuführen, prüfte ich vergeblich wiederholt die Atropinwirkung auf die von der Serosa in toto befreite Gallenblase (Kurve 28). Nach fünfmaligen Versuchen noch erhielt ich keinerlei einheitliche Resultate und die Entfernung der Serosa spielte dabei gar keine Rolle. Die Ursache für dies wechselnde Resultat will ich noch w. u. besprechen.

Zusamenfassung der Versuchsresultate dieses Absnhnittes.

Die Gallenblase behält, auch ektomiert und in Nährflussigkeit überlebend, ihre Automatie. Diese Automatie wird nach und nach immer lebhafter und wenn man dann die Nährflüssigkeit analysiert, so findet man, dass in sieeine cholinartige Substanz ausgeschieden wurde. Hier ist nicht zu vergessen, dass in der Gallenblasenwand Ganglienzellen vorhanden sind. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Gallenblase, deren Entwickelungsgeschichte der des Darmes ganz gleich ist, ihre Automatie durch diese Ganglienzellen behält, die durch die cholinartige Substanz beständig gereizt werden. Es lässt sich also vermuten, dass dieses System ganz dem des *Auerbach*'schen Plexus gleicht. Für das Vorhandensein dieses Hormons in der Gallenblase spricht weiterhin die Adrenalinwirkung bei der Vorherrschaft des Sympathicus in der Gallenblase. Die Adrenalinwirkung auf verschiedene Organe ist bisher ganz unsicher und zwar wirkt es, wenn der Tonus des betr. Organes sein Gleichgewicht

Kurve 27.



Adrenalinwirkung auf die Gallenblase, die von der Serosa in toto befreit,
nach Vorhebandelung mit Cholin.

Peristaltik stark erregt. 0.1 % Cholin = 5 ccm.
0.1 % Adrenalin = 1 ccm. *Ringer*'scher Lsg. = 200 ccm.
Zeitmark. = 1 M.



Kurve 28.



Atropinwirkung auf die Gallenblase, die von der Serosa in toto befreit.
Ueberlebend in 200 ccm. *Ringer*'scher Lsg.
0.1 0/00 Atropin = 0.1 ccm. Zeitmarkierung = 10 Sec.

verliert, ganz entgegengesetzt seiner eigentlichen Wirkungsweise. *Katch* z. B. hat gezeigt, dass der Darm durch Adrenalin nicht gelähmt wird, wenn er vorher durch Physostigmin erregt wurde. *Magnus* erfuhr Tonusaufsteigerung des Darmes durch Adrenalin nach Pilocarpinwirkung. *Streuli* erhielt bei Versuchen an der Harnblase ganz zweideutige Resultate, dabei Adrenalin Tonus ihre Automatie lähmte, während es an der erschlafften Blase seine bei normalem Wirkung völlig änderte. *Cohn* und *Pick* beobachteten am Froschherzen vagotonische Erregung und Gefässerweiterung durch Adrenalin, wenn vorher Cholin zugefügt wurde. Sie fanden ferner an Magen- und Darmstückchen von Kalt- und Warmblütern, dass diese durch Adrenalin nie gelähmt wurden, wenn man vorher Cholin gab. Sie fügten hinzu, dass die Darmstücke auch weiter nicht durch Adrenalin gelähmt wurden, wenn man die Nährflüssigkeit, in der die Darmstückchen überlebten, nicht wechselte. Leider analysierten sie die Nährflüssigkeit nicht. Ihrer Ansicht nach ist es wichtig, um die normale Wirkung eines Giftes auf Vagus und Sympathicus zu beobachten, den physiologischen Tonus zu erhalten.

Auch auf die Gallenwege ist die Adrenalinwirkung ganz verschieden. *Iwanaga* bemerkte bei seinen Experimenten, dass die Adrenalinwirkung auf den *Oddi*'schen Schliessmuskel in situ und auf das überlebende Präparat ganz verschieden ist. Er stellte den Einfluss der *Ringer*'schen Lösung in Frage, erhielt aber kein endgültiges Resultat. Er stellte Untersuchungen an *Oddi*'schen Schliessmuskel an und fand, dass dessen Tonus gesteigert wurde, wenn vorher Cholin gegeben wurde. *Bainbridge* und *Dale* erklärten experimentell das Vorhandensein der motorischen Faser im Sympathicus, dabei durch Reizung des rechten Astes Erschlaffung der Gallenblase erfolgte; bei Erschlaffung der Gallenblase bei erniedrigtem Blutdrucke aber trat das Gegenteil ein. Dieses antagonistische Verhältnis zwischen Cholin und Adrenalin hat *Lohmann* entdeckt und *Müller* versicherte deren antagonistische Wirkung. *Collip* erfuhr Blutdruckerniedrigung durch Zusammenwirkung einer bestimmten Dosis Adrenalin und verschiederner Gewebsextrakte; kurz, die Adrenalinwirkung auf verschiedene Organe ist sehr verschieden und ebenso auch in den einzelnen Organen bewirkt sie entweder Hemmung oder Erregung. Auch in meinen Versuchen wirkte Adrenalin so zweideutig, dass ich an der Innervation der Gallenblase irre wurde. Gelegentlich aber entdeckte ich in der Nährflüssigkeit, darin die Gallenblase überlebte, ein cholinartiges Hormon und nahm die merkwürdige Adrenalinwirkung als Folge der Wirkungs dieses Hormons an. Ich liess deshalb zunächst Cholin auf die Gallenblase wirken und gab danach Adrenalin. Die Folge war Tonussteigerung und Verstärkung der Kontrak-

tion. Ich behandelte dann weiter erst mit Gallenblasenextrakt und dann mit Adrenalin und erhielt wieder dasselbe Resultat. Daraus geht mit Bestimmtheit hervor, dass Adrenalin bei Vorhandensein von Cholin oder Gallenblasenextrakt seine Wirkung verändert. Weiterhin nahm ich dann der Gallenblase die Serosa in toto und liess Adrenalin auf sie einwirken. Dabei stellte ich gänzliche Hemmung der Automatie und Absteigen des Tonus fest. Bei dieser Gelegenheit stellte ich auch die interessante Tatsache fest, dass bei der von der Serosa in toto befreiten Gallenblase die in der Nährflüssigkeit überlebt, durch Adrenalinwirkung die Automatie total gehemmt wird und der Tonus absteigt und dass dennoch die gleiche Gallenblase, obgleich die Serosa entfernt war, durch Adrenalin erregt wird, wenn vorherige Behandlung mit Cholin oder Gallenblasenextrakt stattgefunden hatte. Daraus kann man schliessen, dass die eigentliche Wirkung des Adrenalins eine hemmende ist. Die Ablösung der Serosa ist von grosser Bedeutung, es wird dadurch vermutlich entweder der Einfluss des Adrenalins auf die Serosa ein stärkerer oder es lässt die Serosa das Hormon leichter durchgehen oder Adrenalin reizt nicht nur die peripheren sympathischen Fasern, sondern auch die Zellen und lässt die Sezernierung des cholinartigen Hormons kräftiger vor sich gehen. Zu dieser Vermutung gibt *Itagakis* Experiment, danach ein in Nährflüssigkeit überlebendes Darmstück, erregt durch den Extrakt aus dem Corpus luteum, doch gelähmt wird, wenn es mit dem Muskularis überlebt. Die von *Colm und Pick* erhaltenen Resultate bestätigen die Ergebnisse meiner Experimente und es ist dieser Adrenalinwirkungswechsel bei Vorhandensein cholinartiger Hormone von Bedeutung auf verschiedenen Gebieten der Medizin und es wird weiter nötig sein, meine Versuche mit denen von *Exner*, *Gun* und *Underhill* zu vergleichen, die sie, der eine an der Milz, der andere an der Darmmukosa der Katze geprüft haben. Sie erhielten an solchem Material durch Adrenalin Kontraktion und erklärten diese Erscheinung als Gefässkontraktion. Darin kann ich aber nach meinen Versuchen mit ihnen nicht übereinstimmen, denn wenn man die Kontraktion der Gallenblase auf Adrenalinapplikation mit Gefässkontraktion erklären wollte, so müsste doch auch sicher die von der Serosa befreite Gallenblase kontrahieren. Die ganze Frage der Adrenalinwirkung kann ich natürlich nicht von seiner Wirkung auf die Gallenblase beim Duodenalfistelhund oder auf die überlebende Gallenblase entscheiden wollen, doch glaube ich, dass es mir gelungen ist durch meine Resultate einen Teil der wichtigen Fragen, über die von anderen Forschern gestritten wurde, zu beleuchten.

Trotzdem es mir nun gelang die Frage der Adrenalinwirkung in dieser Weise zu erklären, ist es mir leider nicht gelungen die Atropinwirkung zu erklären. Atropin lässt den Tonus der Gallenblase abfallen, wenn er vorher durch Pilocarpin oder Physostigmin erregt wurde. Im normalen Zustande oder im atonischen Zustande aber wirkt das Atropin sehr undeutlich. Im allgemeinen ist die Atropinwirkung von dem Tonus der betreffenden Organe abhängig. Bei atonischem Zustande erregt Atropin die Automatie und bei unverändertem Zustande des Tonus hat es keinen Einfluss auf die Automatie oder es kommen Hemmung und Erregung wechselnd vor. Bei Anwendung grosser Dosen tritt von Anfang an Erregung ein. Aus diesen Versuchsergebnissen sind zweierlei Schlüsse möglich. Einerseits liesse sich annehmen, dass die Gallenblase auch noch ein anderes Hormon besitzt, das auch an der Automatie irgendwie beteiligt ist und dem Atropin kräftigen Widerstand entgegensetzt. Darum tritt die Hemmung durch Atropin ein, wenn die Automatie hauptsächlich durch Cholin beherrscht wird, aber es wird doch Erregung ausgelöst, wenn die Automatie durch noch andere Hormone beherrscht wird. Andererseits muss die Muskulatur der Gallenblase berücksichtigt werden. Da diese sehr kompliziert aufgebaut ist, so ist die Lage der Ganglienzellen nicht konstant, es könnte also sein, dass die Lähmung durch Atropin eintritt, wenn dass Gift die äussere Schicht angegriffen hat, d. h. es wird die äussere Schicht gelähmt, während die innere noch Bewegungen ausführt und es tritt völlige Lähmung ein, wenn beide Schichten von dem Gifte angegriffen worden sind.

Zusammenfassung.

Um die Funktion der Gallenblase bei der Gallensekretion in das Duodenum zu studieren, ist es notwendig, den *Oddi*'schen Schliessmuskel auszuschliessen. Zu diesem Zwecke benützte ich Duodenalfistelhunde, bei denen ich die Tätigkeit des *Oddi*'schen Sphinkters ausschaltete. An den so vorbereiteten Tieren prüfte ich die Gallensekretion nach Peptonapplikation, Applikation von Fleischextrakt, Milch, Magnesiumsulfat und Salzsäure, und beobachtete die reflektorische Kontraktion der Gallenblase durch die Blasengallensekretion. Durch diese Untersuchungen wurde die Frage, ob die Sekretion der Galle auf eine solche Reizung durch Erschlaffung des *Oddi*'schen Schliessmuskels oder durch Kontraktion der Gallenblase erfolgt, geklärt. Unklar bleibt dagegen noch, ob die Aufsteigerung des Innendrucks in den Gallenwegen, die für die Gallenausscheidung sehr wichtig ist, durch Kontraktion der Gallenblase oder durch deren Tonusaufsteigerung erfolgt. Um diese Frage zu erklären, machte ich an Duodenalfistelhunden mehrere Versuche mit Nervengiften, dabei ich feststellte, dass die Gifte, die den

N. Vagus reizen Gallenausscheidung in das Duodenum hervorrufen, während die Atropinwirkung ganz unbestimmt ausfiel. Bei der Sympathicus - Reizung durch Adrenalin waren die Ergebnisse ebenfalls sehr verschieden.

Ich machte die Versuche zunächst an der überlebenden Gallenblase. Pepton und Salzsäure liessen hier den Tonus aufsteigen und verstärkten die Kontraktion der Gallenblase. Diese Wirkung ist auf Reaktion der Duodenalschleimhaut zurückzuführen, doch lässt sich mutmassen, dass Pepton vom Blutstrome resorbiert wird und dann Blasenkontraktion hervorruft. Reizung der Vagusenden mit Pilocarpin steigerte lebhaft den Tonus der Gallenblase, bei Atropin waren die Resultate verschieden. Pilocarpin und Physostigmin bewirkten immer Gallenausscheidung, Atropin fast nie; es ist daher die Gallenausscheidung nicht auf Kontraktionsverstärkung, sondern auf Tonusaufsteigerung zurückzuführen. Die Ursache für die wechselnde Wirkung des Adrenalins auf die Gallenblase suche ich in der Wirkung eines in der Gallenblase vorhandenen cholinartigen Hormons. Ausser diesem Hormon, das in der Gallenblasenwand vorhanden ist und das automatische Zentrum reizt, muss noch ein anderes Hormon vorhanden sein, da die Wirkung des Atropins nicht konstant ist. Dabei ist hier die Möglichkeit des Nachweises eines Hormons in einem Organ bei Innervationsbestimmung durch ein Organ-Gift, wie das Adrenalin, hervorzuheben. Die eigentliche Adrenalinwirkung besteht in einer Hemmung der Kontraktionsfähigkeit und man kann sich die Gallenausscheidung bei Fistelhunden nach Adrenalin-Anwendung teils durch Blutdrucksteigerung in der Blasenwand (*Bainbridge* uud *Dale*) erklären, teils aber muss man an das Vorhandensein eines cholinartigen Hormons denken.

Weiterhin stellte ich über die Wirkung des *Sekretins* auf die Gallenausscheidung Versuche an, in der Absicht dem Wesen des Sekretins näher zu kommen. Denn die Galle ist zwar einerseits ein Verdauungsaft, aber sie ist auch ein Exkret und so ist sie also nicht dazu geeignet das Wesen des Sekretins, das ein reines Reizmittel des Verdauungssaftes ist, zu bestimmen. Die. Ergebnisse meiner Versuche stimmten mit denen der meisten Autoren überein. Sekretin steigert den Tonus der überlebenden Gallenblase. Zur Kontrolle prüfte ich mit Pepton und Cholin. Dabei stellte ich u. a. fest, dass das Sekretin in seiner Wirkung dem Pepton ähnlicher ist als dem Cholin. Meiner Meinung nach ist das Sekretin keine einfache Substanz, sondern sehr kompliziert zusammengesetzt ist und je nach den Organen verschiedene Wirkung hat. Pankreassaft zeigt garkeinen Einfluss auf die Gallenblase; Magensaft löste Kontraktion aus und Galle steigerte deren Tonus. Das automatische Zentrum der Gallenblase ist wohl in den Gang-

lienzellen der Blasenwand zu suchen und es wird durch das cholinartige Hormon dauernd gereizt; aus der Wirkungsweise des Atropins geht aber hervor, dass die Gallenblase noch ein andersartiges Hormon enthält, das atropinbeständig ist. Diese Ganglienzellen sind nicht nur am Cysticusteil, sondern auch am Fundus zu beobachten. Da die Gallenblase eine dem Darm ganz ähnliche Entwickelungsgeschichte hat, so ist die Aufgabe dieser Ganglienzellen wohl analog der des *Auerbach*'schen Plexus. Trotz dieser Aehnlichkeit in ihrer Entwickelung ist aber die Peristaltik der Gallenblase ganz unbedeutend und das ist wohl auf die Häufigkeit der Ausscheidung des Inhaltes des Darms zurückzuführen, mit anderen Worten, dass die Peristaltik der Gallenblase, da sie eine so häufige Ausscheidung nicht nötig hat, regressiv geworden ist. Ueber die Bedeutung der Serosa der Gallenblase sind weitere Versuche notwendig. Hier erübrigt sich zu sagen, dass die Sezernierung des Hormons durch Ablösung der Serosa natürlich nicht vermindert wird, denn alle Zellen enthalten die Mitochondria und die Mitochondria besteht aus Phospholypin und Albumin. Es ist danach klar, dass Cholin aus Lecithin, das eine Art Phospholypin ist, produziert wird. Selbstverständlich geht bei Vorhandensein der Serosa das Hormon leicht in die Nährflüssigkeit über und es wird die Hormonsezernierung durch Reizung der Serosa mit einem Organgift befördert. Die Bestätigung meiner Versuche durch weitere Untersuchungen bleibt abzuwarten.

Schlusstäze.

1) Wenn man bei Duodenalfistelhunden den *Oddi*'schen Sphinkter funktionell ausscheidet, so ist ständige Inkontinenz des Gallenausflusses zu beobachten. Das durch meine Methode vorbereitete Versuchstier bekommt nie Stoffwechselstörungen und lebt lange Zeit recht gesund. Der Versuch ist aber möglichst schnell durchzuführen, da bald Infektion der Gallenwege eintritt.
2) Nach Applikation von *Pepton*, *Milch* und *Fleischextrakt* tritt bald starke Blasengallenausscheidung ein. Auch *Magnesiumsulfat* und *Salzsäure* sind kräftige Cholagoga, doch nicht so stark wie die erstgenannten, Reaktionszeit: Von 30 - 40 Minuten.
3) Nach subkutaner Injektion von *Pilocarpin* tritt 3—12 Minuten danach Blasengallenausscheidung ein. Diese Reaktionszeit ist sehr viel kürzer als beim einfachen Duodenalfistelhunde, weil die gleichzeitige Kontraktion des Schliessmuskels vermieden wird. Pilocarpin befördert auch die Lebergallensekretion.

4) *Atropin* und *Scopolamin* wirken vermindernd auf die Gallenausscheidung oder bringen sie ganz zum Stillstand. Diese Wirkung wird deutlicher, wenn man vorher durch Pilocarpin die Gallenausscheidung vermehrt.

5) Durch *Adrenalin* wird fast immer Verminderung der Gallenausscheidung bewirkt, zuweilen aber tritt auch eine Zunahme ein.

6) Der Einfluss des *Nicotins* auf die Gallensekretion ist sehr kompliziert, doch in dem Punkte sicher, dass es im Anfangsstadium die Gallenausscheidung zum Stillstand bringt. Die ausgeschiedene Galle ist fast immer Lebergalle, daher es anzunehmen ist, dass Nicotin den Innendruck in den Gallenwegen vermindert.

7) Durch *Morphin* wird der Innendruck in den Gallenwegen ganz minimal erhöht.

8) Die exstirpierte Gallenblase beginnt in der Nährflüssigkeit selbständig ihre Automatie. Bis zum Eintreten der Automatie vergehen immer 40-60 Minuten. Die Temperatur der Nährflüssigkeit ist im Optimum 38°C. Bei Temperaturen über 40° und unter 36°C erschlafft die Gallenblase stark.

9) Auch die *Sauerstoffzufuhr* zur Nährlösung ist von grosser Wichtigkeit.

10) Die *Narkosemittel* (*Morphin*, *Chloroform* und *Aether*) bei der Cholecystektomie haben keinen erwähnenswerten Einfluss auf die Automatie.

11) *Pilocarpin* und *Physostigmin* lassen den Muskeltonus der Gallenblase deutlich aufsteigen, dabei gleichzeitig die Kontraktion verringert wird.

12) Die Tonusaufsteigerung durch *Muscarin* ist nicht deutlich und die Automatie ist vielmehr geschwächt.

13) Die Wirkung von *Atropin* auf die Gallenblase ist sehr kompliziert. In kleinen Dosen angewandt, wird durch Atropin die Bewegung gehemmt, in mittleren Dosen erregt es die Automatie und in grossen Dosen wirkt es von Anfang an hemmend.

14) Aus diesen an Fistelhunden und an der überlebenden Gallenblase erhaltenen Resultaten lässt sich schliessen, dass für die Gallenausscheidung in das Duodenum nicht Kontraktionsvergrösserung, sondern in erster Linie Tonusaufsteigerung von Bedeutung ist.

15) Auch die *Adrenalinwirkung* auf die Gallenblase ist sehr wechselnd. Einmal befördert sie Kontraktionsvergrösserung und Tonusaufsteigerung, ein anderes Mal hemmt sie von Anfang an die Automatie. Dieser Wirkungswechsel hat kein Verhältnis zur Dosis.

16) *Nicotin* befördert die Automatie in gerigem Umfange, doch ist seine Wirkung nur schwach.

17) *Bariumchlorid* wirkt kräftig erholend auf Tonus und Kontraktion, selbst wenn sie durch Atropin gelähmt sind. In grossen Dosen appliziert tritt tetanische Kontraktion ein.

18) *Sekretin* wirkt befördernd auf die Sekretion der Leber-und Blasengalle, bei der überlebenden Gallenblase steigert es den Tonus auf. Die Wirkung ähnelt der des Peptons.

19) Die Gallenblase enthält *als Hormon eine cholinartige Substanz*, die sie in die Nährflüssigkeit ausscheidet.

20) Bei Vorhandensein dieses Hormons oder reinen Cholins verändert das Adrenalin seine Wirkung. Das Verhältnis zwischen den Dosen beider ist unklar.

21) Auf die von der Serosa in toto befreiten Gallenblase, wirkt Adrenalin völlig hemmend, es ist also die eigentliche Wirkung des Adrenalins hier eine hemmende.

22) Die Atropinwirkung auf die von der Serosa befreite Gallenblase ist sehr kompliziert.

23) Die Gallenblase enthält *reichlich Ganglienzellen.* Vermutlich sind sie das autonome Zentrum für die Gallenblase und werden sie immer durch das cholinartige Hormon gereizt. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass in der Gallenblase noch ein anderes Hormon vorhanden ist, weil die Atropinwirkung sehr verschieden ist, wenn auch die Gallenblase von der Serosa befreit ist. Dieses Hormon setzt dem Atropin Widerstand entgegen. Es lässt sich aber auch annehmen, dass die Lähmung eines Teils der Muskulatur Kontraktion eines anderen Teils hervorruft, da die Struktur der Gallenblase sehr kompliziert ist.

24) Die Serosa hat vermutlich für den Durchgang des Hormons grosse Bedeutung.

Literatur.

1.) Arai. Pflügers Archiv. Bd. 193. Heft. 3/4.
2.) Auster & Crohn. American Journal of Med. Science. Vol. 164.
3.) Babkin. Die äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin. 1914.
4.) Bainbridge & Dale. Journal of Physiology. Bd. 33. 1905.
5.) Barbera. Annals of Surgery. No 5. 1919.
6.) Bayliss & Starling. Journal of Physiology. Vol. 28. 1902.
7.) Bickel u. Katsch Chirurgische Technik zur norm. patholog. Physiologie Berlin. 1902.
8.) Biedle. Innere Sekretion. 2. Aufl. 1. Teil. 1913.
9.) Boehm. Archiv für exper. patho. Pharmakologie Zit. n. Golowinski
10.) Brawn. J. A. M. A. Vol. 75. 1920.
11.) Cervello. Zit. n. Golowinski.

12.) Cohnheim. Zeitschrift für Biolog. Technik. Bd. 1. 1909.
13.) Collip. The American Journal of Physiology, Vol. LIII. LV. 1920.-21.
14.) Colm u. Pick. Pflügers Archiv Bd. 184. 1920.
15.) Courtade & Guyon. Zit. nach Rost u. Reech.
16.) Dale & Ewins. Zit. nach Itagaki.
17.) Dogiel. Archiv für Anatomie und Physiologie. (Anatomische Abteil.) 1899.
18.) Doyon. Ref. im Centralblatt für Physiologie Bd. 9. 1896.
19.) Einhorn. Berliner klin. Wochenschrift. No. 12. 1910.
20.) Ellenberger und Scheunert. Zit. nach Zunz. Physiologie des Menschen. III. Aufl. Leipzig.
21.) Ellinger. Beitrag zur chemischen Physiologie und Pathologie. 1902.
22.) Exner. Zit. nach Gun & Underhill.
23.) Fleig. Zit. nach Bainbridge & Dale u, Okada.
24.) Freese. Johns Hopkins Hospital Bull. Vol. XVI. 1905.
25.) Freig. Zentralblatt für Physiologie. Bd. 16.
26.) Fürth u. Schwarz. Pflügers Archiv. Bd. 124.
27.) Gizelt. Pflügers Archiv. Bd. 123.
28.) Goethgens. Zit. nach K. Arai.
29.) Golowinski. Pflügers Archiv. Bd. 157. 159. 1914.
30.) Gun & Underhill. Quarterly Journal of exper. Physiology. Vol. VIII. 1915.
31.) Hecht u. Manz. Deutsch. Med. Wochenschrift. Nr. 13. 1922.
32.) Heidenhain. Pflügers Archiv. Bd. 19.
33.) Inoue. Kyoto Igakukai Zassi. Japan. No. 20.
34.) Itagaki. Krankheiten des Nervensystems. 1918.
35.) Ders. Quarterly Journal of exper. Physiology, Vol. XI. 1917.
36.) Iwanaga. Japana Centrarevuo Medizina. No. 388—392. 1923.
37.) Katsch. Zit. nach Colm u. Pick.
38.) Kinoshita. Pflügers Archiv Bd. 132. 1910.
39.) Klee u. Klüpfel. Mitteilung. a. d. Grenzgebiet d. Med. u. Chir. Bd. 27. 1914.
40.) Kossel. Ueber die Formen der Kristalle. u. ihre Beziehungen zu den physiolog. Eigenschaften. 1883.
41.) Kühlwein'. Archiv für die gesamnte Physiologie. Bd. 191.
42.) Langley. Journal of Physiolog. Vol. 27. 1901.
43.) Le' Haux. Pflügers Archiv. Bd. 173. 179. 191.
44.) Lieb & Mc Whorter. Journal of Phrmacolog. & exper. Therapeutics. Vol. VII. 1915.
45.) Lohman. Zeitschrift für Biolog. Bd. 56. 1921.
46.) Lyon. American Journal of Medical Science. Vol. 159. 1920.
47.) Magnus. Zit. Colm u. Pick.
48.) Mayer u. Gottlieb. Experimentelle Pharmakologie 5. Aufl. 1921.
49.) Meltzer. American Journal of Med. Science. Vol. CLIII. 1917.
50.) Miyake. Chirurgie der Gallenwege. Japan. Chirurg. Bd. 8. Tokyo, 1919.
51.) Neubauer, Biochemische Zeitschrift. Bd. CIX. 1920.
52.) Okada. Journal of Physiology. Vol. LIX. No 6. 1915.
53.) Oddi. Archiv Italin. de Biolog. 1887. Zit. nach Rost.
54.) Pawlow. Ergebniss der Physiologie. Bd. I.
55.) Popielski. Pflügers Archiv. Bd 120 121. 128.
56.) Ratherford. Transact. of the Royal Soc. Edinburgh. Vol. 29. p. 191. Zit. nach Rost.

57.) **Reech.** Zeitschrift f. Physiologie. Bd 26. 1913.
58.) **Rost.** Mitteilung. a. d. Grenzgebiet. Bd. 26. 1913.
59.) **Schwarz.** Centralblatt f. Physiologie. Bd. 23. 1909.
60.) **Scimonowicz,** Lehrbuch der Histologie. 4. Aufl. 1921.
61.) **Staneck.** Hoppe—Snyler. Bd 46.
62.) **Streuli.** Zit. nach **Colm** u. **Pick.**
63.) **Stepp.** Zeitschrift f. klin. Med Bd 89. 1920.

Aus der I. chirurgischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Miyake) und dem Physiologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. Ishihara) der Kaiserlichen *Kyushu*-Universität zu *Fukuoka, Japan.*

Experimentelle Untersuchungen ueber die Respiration und die Zirkulation der Pneumothoraxlunge.

Von

Dr. med. SHIDZUO KUMA.

(*Eingegangen am 1. April 1924.*)

Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung.

Das grosse Interesse, dass man bei der Entwickelung der Thorakotomie dem Studium des Pneumothorax entgegengebracht hat, hat dazu geführt, dass der offene Pneumothorax relativ genau erforscht worden ist, während es uns scheint, dass der geschlossene Pneumothorax bisher mehr oder weniger vernachlässigt wurde. Eine gründliche Erforschung dieses Kapitels steht noch aus.

Im Jahre 1882 veröffentlichte *Forlanini* in Italien zum ersten Male die künstliche Pneumothorax-Therapie der Lungentuberkulose. 1906 untersuchten *Brauer* u. A. das Problem von der theoretischen Seite, wodurch eine Reihe von physiologischen und pathologischen Arbeiten über den geschlossenen Pneumothorax angeregt wurden.

Als theoretischer Grund für die Anlegung des künstlichen Pneumothorax kommt in der Hauptsache Kollaps und Ruhigstellung der Lunge zum Zwecke funktioneller Entlastung des Organs in Frage. Wenn tatsächlich durch den Pneumothorax eine genügende Ruhigstellung der kranken Lunge bei funktioneller Kompensation durch die gesunde Seite erreicht werden könnte und gleichzeitig das Verfahren für den Körper unschädlich wäre, so käme die künstliche Pneumothorx-Therapie nicht nur für die Lungentuberkulose, sondern auch für Lungenverletzungen in Betracht. Gerade bei den letzteren, die wir auf rein chirurgischem Gebiete, z. B. bei direkten operativen Eingriffen an der Lunge häufig antreffen, ist ja die Ruhe die wichtigste Vorbedingung für die Wundheilung. In diesem Sinne hat *Morelli* 1917 bereits die Anlegung des künstlichen Pneumothorax bei Lungenverletzung empfohlen. Danach liegen verschiedene Berichte von *Bastianelli* u. A. aus dem Weltkriege vor.

Es wird jedoch eingewendet, dass durch den Pneumothorax eine Gefahr für ein Pleurainfektion geschaffen wird. Auf dieses Moment machten insbesondere *Notzel*, *Burckhardt*, *Iijima* u. A. aufmerksam. Zieht man den erwähnten grossen Vorzug der Methode und die genannte Infektionsgefahr in Betracht, so haben wir die Aufgabe, durch genaue Untersuchungen festzustellen, ob die Vorteile oder Nachteile des Verfahrens überwiegen.

In erster Linie ist der theoretische Grund für die Anlegung des künstlichen Pneumothorax eine funktionelle Ruhigstellung der betreffenden Lunge, die durch die Aufhebung der Atembewegung erreicht wird. *Bruns* glaubt ferner, dass die durch die geschrumpfte Pneumothoraxlunge hervorgerufene Zirkulationsstörung auch im Sinne einer funktionellen Entlastung wirke. Sie soll einen günstigen Einfluss auf die Heilung der Tuberkulose ausüben. Die Frage der Zirkulationsstörung in der Pneumothoraxlunge ist jedoch noch

strittig. So ist z. B. *Cloetta* gegenteiliger Ansicht, und diese Frage ist tatsächlich bis heute noch nicht geklärt.

Ich habe mir bei meinen experimentellen Untersuchungen folgende Aufgaben gestellt: 1) Feststellung, ob die Atmung der geschrumpften Lunge im geschlossenen Pneumothorax gänzlich verhindert wird, ob also eine Ruhigstellung erreicht wird, und 2) Untersuchung der Kreislaufsverhältnisse im Hinblick auf die sich widersprechenden Ansichten von *Bruns* nnd *Cloetta*. Auf die genannte Fragestellung hin habe ich versucht, die theoretische Seite der künstlichen Pneumothorax - Therapie möglichst gründlich zu erforschen.

II. Untersuchung über die Respiration der Pneumotoraxlunge.

Es wird im allgemeinen nicht angezweifelt, dass die geschrumpfte Lunge des geschlossenen Pneumothorax keine Atembewegung ausführt und also ruhig bleibt. Genauere Untersuchungen aber liegen darüber noch nicht vor.

Nur bei v. *Muralt* finde ich die Ansicht vertreten, dass, wenn der Druck im Pneumothorax den atmosphärischen Druck übersteigt, die dadurch bedingte Schrumpfung die Lunge ruhigzustellen vermag. Er nimmt jedoch an, dass wenn noch ein Rest von negativem Druck vorhanden ist, Atembewegung an der geschrumpften Lunge stattfinden müsse, dieselbe aber sehr geringfügig sei und für die Atemfunktion nicht in Frage komme, und dass die gezwungene Hin - und Herbewegung der Lunge im Anschluss an das Mediastinalflattern eine grössere Bedeutung haben müsse. Nach *Bastianelli* ist jedoch eine völlige Schrumpfung mit Verhinderung der Atembewegung und absoluter Ruhigstellung möglich, sobald nur der Luftdruck im Pneumothorax eine bestimmte Höhe hat.

Im allgemeinen stimmen die Ansichten der Autoren darin überein, dass die geschrumpfte Lunge, bei dem therapeutisch in Frage kommenden subatmosphärisch geschlossenen Pneumothorax, entweder völlig ruhiggestellt ist, oder doch nur eine geringe Bewegung zeigt.

Experimente an Hunden.

Versuch 1. Veränderungen der Atembewegung beim Pneumothorax.

Vor der Operation wurde dem Hunde 0.02g Morphin pro Kg. Körpergewicht subkutan injiziert. Dann wurde die Thoraxhöhle einseitig durch einen mit einem Hg - Manometer verbundenen Thorakotroikart punktiert, dann mit Hülfe der mit dem Troikart verbundenen Vorrichtung nach *Nagai* (Pneumothoraxapparat) der geschlossene Pneumothorax angelegt. Dabei wurde die durch Atembewegung hervorgerufene Druckschwankung in der Thoraxhöhle

mittels eines Hg-Manometers, welches ebenso mit dem Troikart verbunden ist, und gleichzeitig der Blutdruck an der A. Carotis derselben Seite mit einem *Hürthle*'schen Federmanometer registriert. Die Versuche wurden an 9 Hunden angestellt. Die Resultate waren die folgenden:

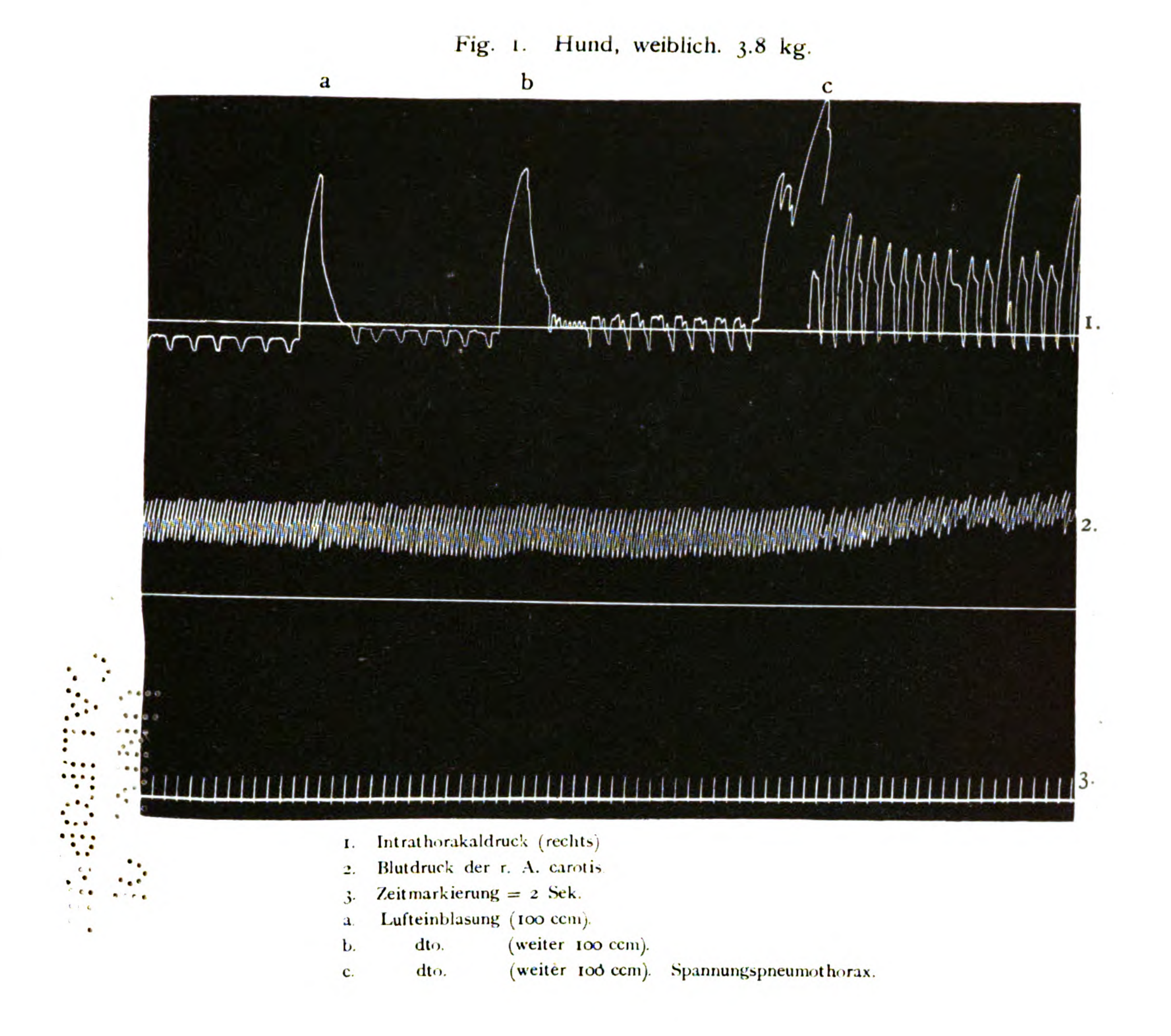
Die betr. Lunge schrumpft sogleich, wobei gleichzeitig die Atembewegung des Thorax bedeutend verstärkt wird. Beobachtet man die enstehende Veränderung in der Druckschwankung der betr. Thoraxhöhle, so kann man entsprechend der Verstärkung des Pneumothorax, d. h. der Zunahme der Menge der eingeblasenen Luft, eine allmähliche Vergrösserung der Amplitude der Druckschwankung und schliesslich eine Erhöhung um das Doppelte bis Dreifache der normalen Atmungsamplitude konstatieren. Es ist dies nichts anderes, als eine kompensatorische Erscheinung in Folge der drohenden Atemstörung. Dabei äussert das Tier keinerlei Beschwerden. Der Blutdruck der Carotis zeigt gar keine Veränderung. Wenn man aber noch mehr Luft einbläst, bis der Spannungspneumothorax entsteht, so vergrössert sich die Amplitude der Druckschwankung in der Thoraxhöhle immer mehr und beginnt das Tier zu klagen, während dabei das Blut sich dunkelrot färbt und der Carotisdruck steigt. (Fig. 1)

Dieselben Befunde wurden schon von vielen Autoren beobachtet. Welche Haltung aber die Pneumothoraxlunge bei der durch verstärkte Atembewegung des Thorax hervorgerufenen, bedeutend vermehrten Druckschwankungen der Thoraxhöhle einnimmt, die Frage also, ob sie ruhiggestellt ist oder sich bewegt und in gewissem Grade atmet, ist ein bis heute noch nicht gelöstes, aber wichtiges und interessantes Problem. Ich habe deswegen hierzu folgende Versuche (2-5) gemacht.

Versuch 2. Direkte Beobachtung der Pneumothoraxlunge.

Ob beim geschlossenen Pneumothorax die geschrumpfte Lunge ruhig steht oder sich bewegt, und wenn der letztere Fall, in welchem Grade die Bewegung stattfindet, kann man direkt nach folgender Methode beobachten: In Morphin-Chloroformnarkose wird der Hund fixiert und man reseziert einseitig 3 Rippen in ca. 4 cm Länge. Darauf reseziert man nach dem Ueberdruckverfahren einen kleinen Abschnitt der Thoraxwand. Hiernach legt man ein viereckiges, durchsichtiges Celluloidblatt von etwa 3 cm Durchmesser auf dieses Loch, schiebt die Ränder des Blattes in die angrenzende Muskelschicht hinein und vernäht sie sorgfältig mit dem benachbarten Gewebe, so dass die Pleurahöhle luftdicht abgeschlossen wird. Durch dieses an der

Fig. 1. Hund, weiblich. 3.8 kg.



1. Intrathorakaldruck (rechts)
2. Blutdruck der r. A. carotis
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.

a. Lufteinblasung (100 ccm).
b. dto. (weiter 100 ccm).
c. dto. (weiter 100 ccm). Spannungspneumothorax.

Thoraxwand angelegte Zelluloidfenster hindurch kann man gut die Pneumothoraxlunge beobachten.

Nach Heraussaugen der in der Thoraxhöhle restierenden Luft, beginnt man nun mit dem Einblasen von Luft mit Hülfe des Pneumothoraxapparates. Man beobachtet jetzt den Zustand der betr. Lunge bei geschlossenem Pneumothorax verschiedenen Grades. Während des Einblasens der ersten 100 ccm zieht sich die Lunge deutlich zusammen. Bei weiterer Lufteinblasung ist jedoch nur ein geringer Fortschritt in der Schrumpfung bemerkbar. Die Lunge zeigt noch deutliche Atembewegungen, sie steht also nicht ruhig. Gleichzeitig kann man feststellen, dass die Farbe der Oberfläche der geschrumpften Lunge die gleiche ist, wie an einer normalen aufgeblähten Lunge.

Lässt man durch weitere Lufteinblasung den Pneumothorax hochgradig werden, so gerät das Tier in einen bedrohlichen Zustand, noch bevor es zur völligen Schrumpfung und Ruhigstellung der Pneumothoraxlunge gekommen ist, und zwar infolge der Atemstörüng an der Lunge der gesunden Seite, da das Mediastinum nach dieser Seite durch erhöhten Druck verschoben wird. Drei zum Versuch angewendete Hunde zeigten alle übereinstimmende Resultate.

Versuch 3. Registrierung der Atemkurve der Pneumothoraxlunge (No. 1).

Wie wir es bereits bei Versuch 2 beobachten konnten, zeigt die Pneumothoraxlunge trotz ihrer Zusammenschrumpfung deutliche Atembewegung. Diese ist einfach auf die kompensatorisch verstärkte Atembegung des Thorax zurückzuführen. Der Kernpunkt der Frage ist nun, feststellen, wie stark die Pneumothoraxlunge atmet.

Zur Lösung dieser Frage stellte ich zuerst folgenden Versuch an. Ich wählte hierzu möglichst grosse Hunde mit schlanken Thorax aus. In Morphin - Chloroformnarkose wurde zunächst tracheotomiert, mit dem *Mayer*'schen künstlichen Atmungsapparat verbunden, und hierauf die linksseitige Thorakotomie ausgeführt. Der Bronchus am Lungenhilus wurde von Gefässen und Nerven isoliert und an möglichst zentraler Stelle unterbunden. Dicht unterhalb der Unterbindungsstelle wurde eine geeignete Kanüle in den Bronchus peripheriewärts eingeführt und fest unterbunden. Ein geeignetes Gummirohr wurde auf diese Kanüle aufgepasst und durch die Thoraxwand nach aussen geführt, so dass die Atmung der betr. Lunge durch diesen Weg stattfindet. Hierauf wurde die Thoraxwand luftdicht geschlossen und mit Hülfe eines Aspirators so viel Luft aus der Thoraxhöhle entfernt, dass die Lunge wieder normal aufgebläht wurde. Auf solche Weise konnte die linke Lunge durch das die

Thoraxwand durchbohrende Gummirohr, die rechte aber durch die in die Tracheotomieöffung eingeführte Kanüle atmen. Das Ende des Gummirohrs, ebenso wie der genannte Tracheakanüle wurden zunächst vorläufig mit einer mit Sauerstoff gefüllten 10 Liter - Flasche verbunden. Es wurden weiter die Atemkurven beider Lungen einzeln durch den *Marey*'schen Tambour registriert. Dann wurde der geschlossene Pneumothorax an der linken Seite angelegt, indem 200—400 ccm Luft eingeblasen wurden. Alle zum Versuche dienenden Hunde zeigten übereinstimmende Resultate, welche kurz wie folgend zusammengefasst werden kann.

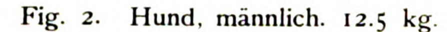
Nach Anlegung des einseitigen geschlossenen Pneumothorax beobachtet man, dass die Atmung der Pneumothoraxlunge nicht schwächer ist als vorher, sondern sogar eine etwas übernormale Amplitude zeigt. Dabei sind aber, je nach der Geschwindigkeit der Lufteinblasung, geringe momentane Unterschiede unvermeidlich. Die Atmung der Lunge an der gesunden Seite wird nicht gestört, ebenso ist eine erhebliche kompensatorische Steigerung der Atemfunktion nicht zu konstatieren. Diese geschilderten Verhältnisse der Atmung beider Lungen sind keine kurzdauernde Erscheinung, sondern noch nach 5—6 Stunden deutlich bemerkbar. (Fig. 2.)

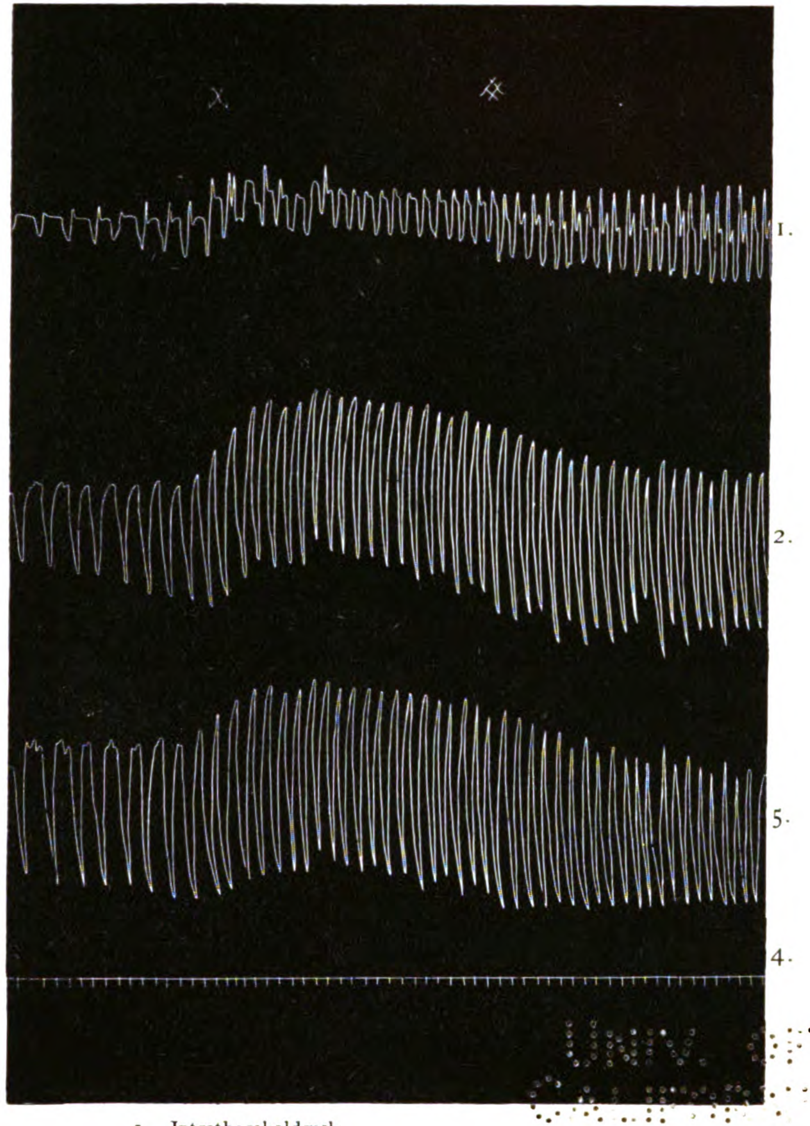
Versuch 4. Registrierung der Atemkurve der Pneumothoraxlunge. (No. 2).

Dass die geschrumpfte Pneumothoraxlunge die Atmung fortzusetzen strebt, ist durch obige Experimente klargestellt. Folgender Versuch, welchen ich an 2 Hunden ausführte, wird diese Tatsache noch weiter bestätigen.

Der Hund wurde in Halbnarkose, nach subkutaner Morphin - Injektion von 0.02g pro kg Körpergewicht, zunächst tracheotomiert. Alsdann führte man ein T - rohr in die Trachea ein, dessen seitlicher Schenkel mit dem *Marey*'schen Tambour verbunden wurde. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Weite der Atmungsöffnung dem Tier gestattete ohne Atemnot zu atmen, während gleichzeitig Registrierung der Atemkurve durch den *Marey*'schen Tambour gut möglich war.

Um gleichzeitig die durch die Atembewegung hervorgerufenen Druckschwankungen in beiden Thoraxhöhlen registrieren zu können, punktierte ich beiderseits mit je einem Thorakotroikart, welcher vorläufig mit einem Hg - Manometer verbunden war. Und so wurden zunächst die normale Atmung sowie die normalen Druckschwankungen in beiden Thoraxhöhlen registriert. Hierauf legte man mit Hülfe des Pneumothoraxapparates einseitig einen geschlossenen Pneumothorax an, aber nur insoweit es dem Tiere keine Beschwerden verursachte. Die Atemkurve wies dann eine etwas übernormale


Fig. 2. Hund, männlich. 12.5 kg.



1. Intrathorakaldruck.
2. Atmung der Pneumothoraxlunge. (l.)
3. Atmung der gesunden Seite (r.)
4. Zeitmarkierung = 2 Sek.

× Lufteinblasung (200 ccm).

⁂ Luftentleerung.

Amplitude, und natürlich auch eine deutlich vergrösserte Amplitude der Druckschwankung nicht nur an der Pneumothoraxseite, sondern auch an der gesunden Seite auf.

Ob die Pneumothoraxlunge dabei wirklich gut atmet, ist durch diesen Befund allein jedoch noch nicht zu entscheiden, da ja der gleiche Befund auch durch eine kompensatorisch verstärkte Atmung der gesunden Seite erhalten werden kann. Ich liess deswegen aus diesem bereits angelegten Pueumothorax etwa die Hälfte der Luft austreten und legte durch Einblasung der gleichen Menge Luft einen neuen Pneumothorax an der bisher gesunden Seite an.

In diesem Fall erhielt ich auch das gleiche Bild wie vorher: die Atemkurve hatte wieder eine etwas über die Norm gehende Amplitude, während dabei das Tier keine Beschwerden zeigte. Dies ist ein Beweis dafür, dass beide Pneumothoraxlungen fortdauernd genügend atmen. (Fig. 3.)

Versuch 5. Befund der Pneumothoraxlunge bei Russinhalation.

Durch Morphininjektion wurde ein Hund in Halbnarkose versetzt und bei etwa atmosphärischem Druck ein einseitiger, geschlossener Pneumothorax angelegt. Nach Ausführung der Tracheotomie und Einlegen einer Kanüle, durch welche das Tier atmete, wurde der Hund in der Rückenlage derartig fixiert, dass beide Thoraxhälften sich frei bewegen konnten, d. h. sich unter möglichst gleichen Bedingungen befanden. In einem *Erlenmeyer*-Kolben wurde eine Menge Russ durch Lufteinblasung aufgewirbelt und dann wurde in diesen Kolben die Trachealkanüle des Hundes eingesteckt, sodass das Tier den aufgewirbelten Russ einatmen musste. Nach 20 Minuten wurde der Versuch abgebrochen, das Tier getötet und anschliessend beide Lungen zur vergleichenden Untersuchung exstirpiert. Beide Lungen zeigten in fast gleichstarker Weise einen feinen, makroskopisch und mikroskopisch nachweisbaren Russniederschlag sowohl auf den Schnittflächen, als auch auf der ganzen Oberfläche bis zu den Randteilen. (Fig. 4.) Diese Versuche wurden an 4 Hunden ausgeführt, welche alle übereinstimmend den eben erwähnten Befund aufwiesen.

Experimente an Kaninchen.

Versuch 1. Direkte Beobachtung der Pneumothoraxlunge.

Verwendet wurden 3 möglichst grosse Versuchstiere. Ohne Narkose wurde an drei Rippen je 3 cm reseziert und dann die Pleurahöhle durch einen

kleinen Schnitt eröffnet. Durch diese Oeffnung wurde die Mündung eines kleinen gläsernen Saugnapfes in die Thoraxwand hineingesteckt und durch diese Glasschichte wurde die Lunge direkt beobachtet, wie beim Hunde durch das Zelluloidfenster. Dann wurde durch den Pneumothoraxapparat ein geschlossener Pneumothorax von gewissem Grade an dieser Seite geschaffen. Während der stufenweise ausgeführten Lufteinblasung zeigte die geschrumpfte Lunge zunächst geringe Atembewegungen, die jedoch bei Annäherung an den atmosphärischen Druck ganz aufhörten. Die Oberfläche der Lunge war dabei dunkelblaurot verfärbt, genau so, wie wir es an der vollständig geschrumpften Lunge beim offenen Pneumothorax zu sehen gewohnt sind.

Versuch 2. Befund der Pneumothoraxlunge nach Russinhalation.

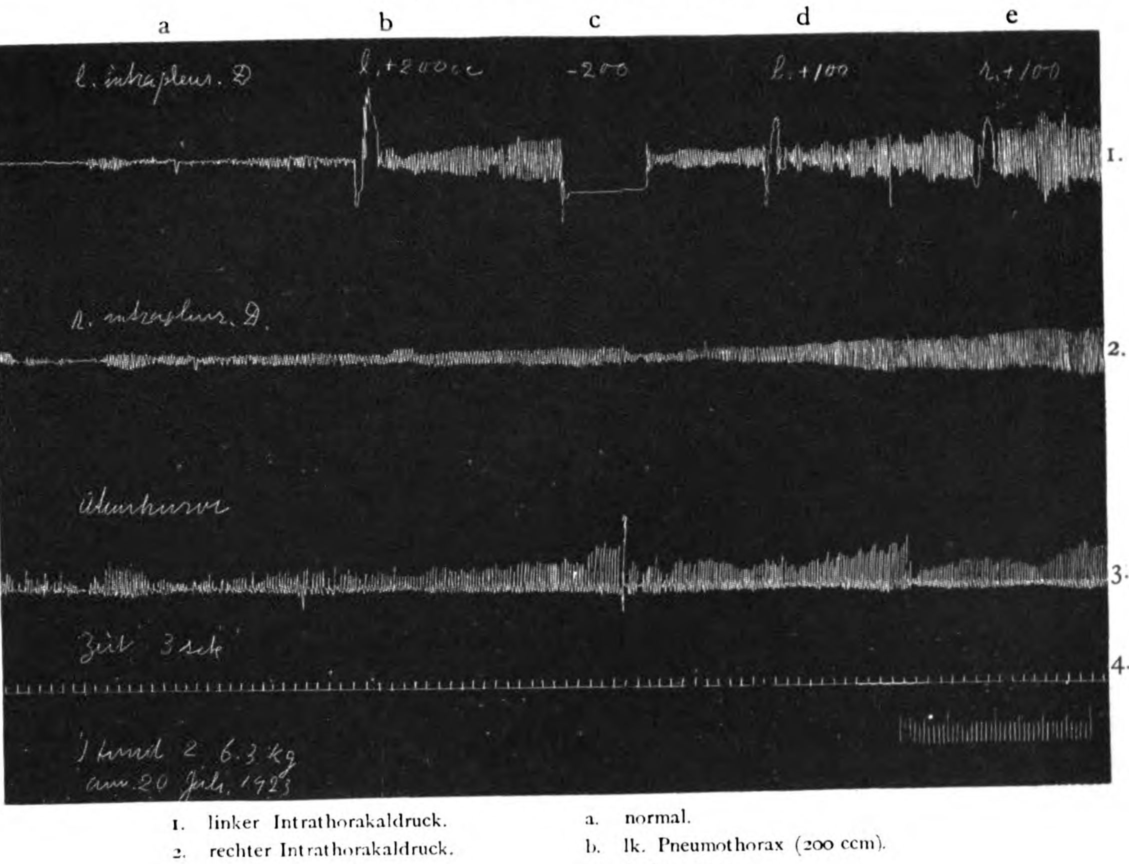
Shingu (1907) hat in der *Brauer*'schen Klinik die Atemverhältnisse der Pneumothoraxlunge nach Russinhalation studiert. Er fand in der Pneumothoraxlunge den Russniederschlag geringer als in der Lunge der gesunden Seite und schloss daraus, dass die Funktion der Lunge des Pneumothorax fast vollständig aufgehoben sei.

Nach Anlegung eines einseitigen geschlossenen Pneumothorax bei einem Innendruck von ca. einer Atmosphäre führte ich Tracheotomie aus und liess das Tier 20 Minuten lang Russwirbel durch eine Trachealkanüle aus einem Erlenmeyerkolben atmen. Nach Tötung des Versuchstieres und anschliessender Exstirpation beider Lungen konnte ich eine stärkere Schwärzung der Oberfläche der gesunden Seite und an den Schnittflächen stärkere Russniederschläge an der Lunge der gesunden Seite sowohl in den Bronchialästen als auch in den Alveolen konstatieren, während an der Pneumothoraxlunge der Niederschlag vielleicht etwas geringer in den Bronchialästen, jedoch sehr viel schwächer in den Alveolen ausgeprägt war. (Fig. 5.)

Ursache des Unterschiedes zwischen den Befunden an der Pneumothoraxlunge beim Hunde und Kaninchen.

In meinen obenerwähnten Versuchen am Hunde zeigte die geschrumpfte Pneumothoraxlunge noch deutliche Atembewegungen und war nicht ruhiggestellt, während beim Kaninchen die Verhältnisse ganz anders lagen, d h. an der geschrumpften Lunge sich keine nennenswerten Atembewegungen nachweisen liessen. Beim Kaninchen z B ist das Mediastinum relativ dick, sodass selbst bei Anlegung eines offenes Pneumothorax fast keine Gefahr vorhanden ist.

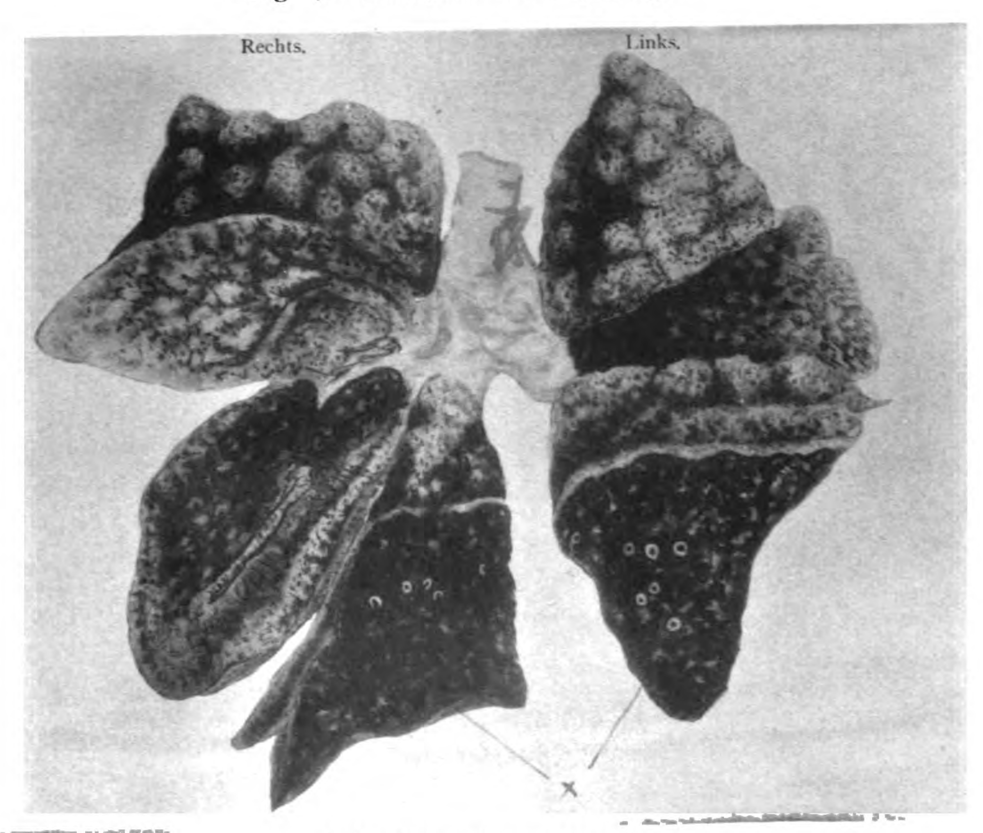
Fig. 3. Hund, weiblich. 6.3 kg.



1. linker Intrathorakaldruck.
2. rechter Intrathorakaldruck.
3. Atemkurve.
4. Zeitmarkierung = 3 Sek.

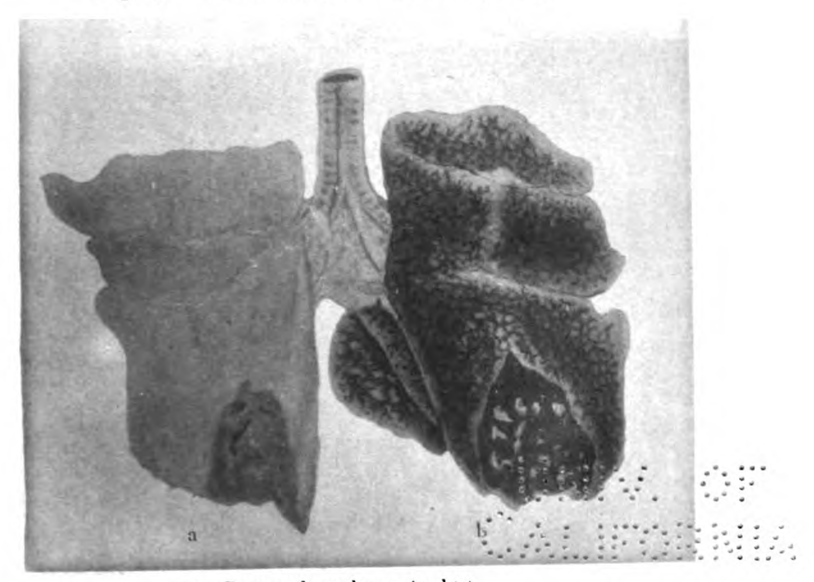
a. normal.
b. lk. Pneumothorax (200 ccm).
c. Luftentleerung.
d. lk. Pneumothorax (100 ccm).
e. beiders. Pneumothorax (je 100 ccm).

Fig. 4. Hund, männlich. 17.3 kg.



Links — Pneumothorax (500 ccm.)
× — Schnittfläche.

Fig. 5. Kaninchen, männlich. 1700 gr.



a. Pneumothoraxlunge (rechts).
b. gesunde Seite (links).

Das Mediastinum des Hundes dagegen ist weit dünner, sodass eine ohne Druckdifferezverfahren ausgeführte Tracotomie ganz ähnliche Gefahren mit sich führt, wie beim Menschen. Am offenen Pneumothorax dieser beiden Tiere bestehen also prinzipielle Unterschiede infolge der Verschiedenheit in der Stärke des Mediastinums. Diese letztere wird auch beim geschlossenen Pneumothorax eine Rolle spieren. Es kommen beim geschlossenen Pneumothorax vielleicht auch noch andere Momente in Betracht. Registriert man beim Hunde die Atembewegungen des Thorax mit Hülfe des Pneumographen am geschlossenen Pneumothorax gleichzeitig mit den Druckschwankungen in der Thoraxhöhle, so findet man, dass die Amplitudenvergrösserungen an beiden Kurven sich proportional verlaufen. (Fig. 6.) Dabei wird der mittlere Druck in der Pleurahöhle durch Lufteinblasung, durch Vergrösserung der Amplitude nicht so stark erhöht. Macht man beim Kaninchen denselben Versuch zunächst an einem geringgradigen geschlossenen Pneumothorax (anstelle des Pneumographen verwandte ich den Stetographen nach *Bert*), so findet man zu Beginn eine geringe Verstärkung der Thorax bewegungen und eine mehr oder weniger deutliche Vergrösserung der Amplitude des Innendruckes, jedoch sind diese beiden im Vergleich zum Befunde beim Hunde sehr gering. Bei starker Lufteinblasung erreichen die Thoraxbewegungen schon das Maximum, bevor der Innendruck bis zum atmosphärischen Druck erhöht wird, während die Amplitude des Innendrucks sich verringert. (Fig. 7.) Da die kompensatorische Verstärkung der Thoraxbewegungen beim Kaninchen sehr gering ist, so kann der erhöhte mittlere Druck nicht negativ gestaltet werden, mit anderen Worten, die geschrumpfte Lunge kann keine Atembewegungen ausführen. Bei Erhöhung des Drucks über den atmosphärischen Druck kann infolge der Dicke des Mediastinums die Lunge der anderen Seite nahezu ungestört atmen.

Am Menschen ist das Mediastinum ziemlich dünn und kann die Thoraxbewegung stark kompensatorisch vergrössert werden. In dieser Beziehung muss man annehmen, dass die Verhältnisse am Menschen ähnlich wie am Hunde und deswegen die obenerwähnten Versuchsresultate an Hunden auch gültig für den Menschen sind. Ich empfehle deshalb bei Anlegung des künstlichen Pneumothorax beim Menschen die am Hunde gemachten Erfahrungen zu berücksichtigen. Diese Erwägungen können nun aber nicht für die Verhältnisse an Lungentuberkulösen mit verdickter Pleura und verdicktem Mediastinum gelten. Es ist selbstverständlich, dass sich bei solchen Kranken ein künstlicher Pneumothorax anders verhält wie bei Menschen mit normaler

Pleura und normalem Mediastinum. Ob an diesem Fall Anlegung eines künstlichen Pneumothorax zu empfehlen sei oder nicht, möchte ich vorläufig nicht entscheiden, und dafür einer weiteren Mitteilung erörtern. Aus dem bisher gesagten geht jedenfalls hervor, dass bei frischen Verletzungen einer gesunden Lunge theoretisch kein Grund für die Anwendung des künstlichen Pneumothorax vorhanden ist, da keine Ruhigstellung der Lunge eintritt.

III. Untersuchungen über die Zirkulation in der Pneumothoraxlunge.

Die Frage, ob die Zirkulation bei der durch einen Pneumothorax geschrumpften Lunge im Vergleich zur normalen Lunge verbessert oder verschlechtert wird, ist bisher noch strittig. Der Zustand der Lunge am geschlossenen Pneumothorax, wie wir ihn oben geschildert haben, lehrt uns, dass die Zirkulation nicht als identisch mit derjenigen der einfach kollabierten Lunge aufgefasst werden kann. Bevor wir an die Untersuchung der Zirkulation der Pneumothoraxlunge herantreten, wollen wir zunächst die Frage erörtern, wie sich die Zirkulation bei der Aufblähung und wie sie sich bei der Schrumpfung verhält.

Besprechung der Literatur.

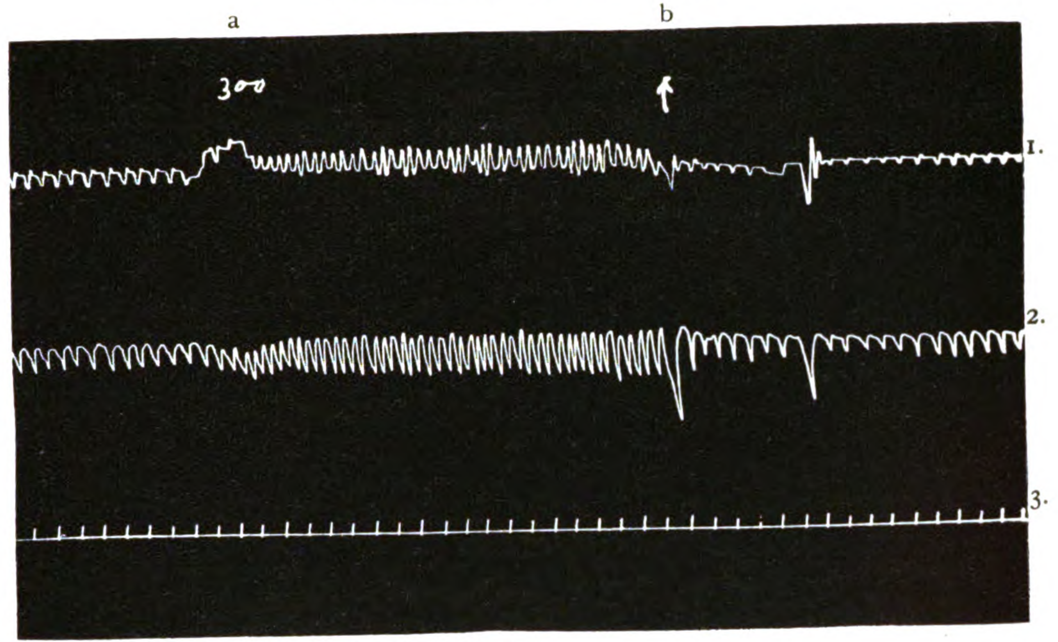
Es existiert eine Reihe von Arbeiten, die über vergleichende Untersuchungen über die Zirkulation an der aufgeblähten und an der geschrumpften Lunge berichten. Es bestehen zwei gegensätzliche Ansichten darüber.

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurde dieses Problem von zahlreichen Physiologen diskutiert, die damals die Behauptung von *de Jager* anerkannten, dass nämlich die Zirkulation der Lunge im aufgeblähten Zustande besser sei, als in der geschrumpften.

1910 studierte *Cloetta* zum ersten Male mit Hilfe des Lungenplethysmographen genau die Lungenzirkulation und kam zu dem Ergebnis, dass die Zirkulation in der kollabierten Lunge weit besser sei, als in der aufgeblähten. Danach wurde die Aufmerksamkeit zahlreicher Autoren wiederum auf diesen Gegenstand gelenkt, und es entstanden verschiedene Arbeiten, deren Ansichten in zwei Lager zerfielen.

Ich möchte in Folgendem die einzelnen Arbeiten nicht einer genauen Besprechung unterziehen, sondern mich damit begnügen, die durch gleiche Untersuchungsmethoden erhaltenen Resultate verschiedener Forscher mit einander zu vergleichen.

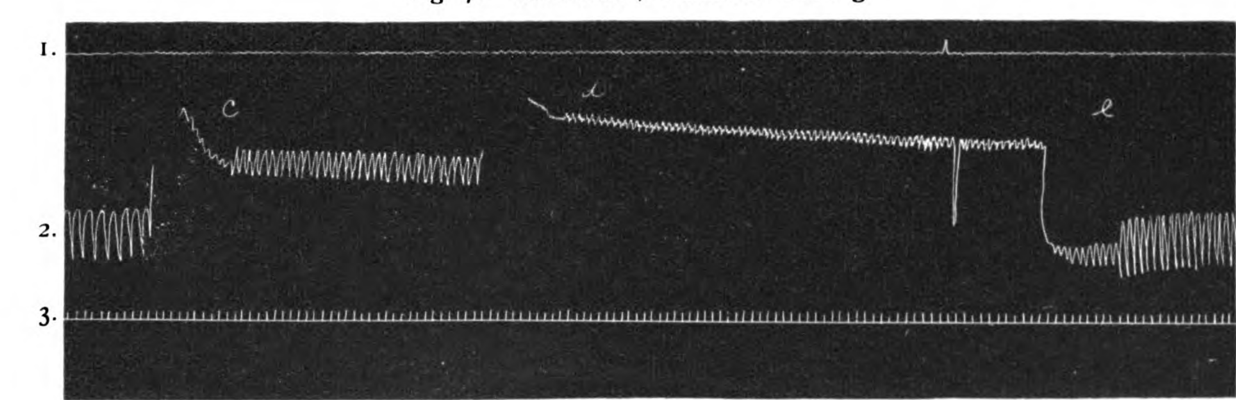
Fig. 6. Hund, weiblich. 8.6 kg.



1. Intrathorakaldruck.
2. Atembewegung des Thorax.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.

a. Lufteinblasung (300 ccm).
b. Luftentleerung.

Fig. 7. Kaninchen, männlich. 2100 g.



1. Atembewegung des Thorax.
2. Intrathorakaldruck.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.
c. Lufteinblasung (40 cm).
d. weitere Lufteinblasung (40 cm).
e. Luftentleerung.



1) Das am häufigsten angewandte Verfahren beruht darin, dass an der exstirpierten Lunge oder an der Leiche die Lungengefässe mit Ringerscher Lösung oder defibriniertem Blute durchspült wurden. Die Mengen der aus der V. pulmonalis ausfliessenden Flüssigkeit an der geblähten und an der geschrumpften Lunge werden dann miteinander verglichen Hierbei erreichten einige Autoren (*Poisseuille*, *Quincke* und *Pfeiffer*, *Funke* und *Latschenberger*, *Bowditch* und *Garland*, *Ebert*) die Aufblähung der Lunge durch positiven Druck in den Bronchien, und erhielten an der geschrumpften Lunge eine grössere Ausflussmenge als an der geblähten, mit Ausnahme von *Ebert*, der das entgegengesetzte Resultat erhielt. Andere Autoren dagegen (*de Jager*, *Mosso*, *Mislausky*, *Bruns*, *Lohmann* und *Müller* u.A.) hielten die Anwendung des positiven Drucks in den Bronchen nicht für zulässig, sondern erreichten die Aufblähung durch negativen Druck, der die Lunge passiv aufbläht. Sie fanden an der geblähten Lunge eine grössere Ausflussmenge. Neuerdings bestätigten diese Angabe *Yugawa* sowie *Omori* mit der gleichen Methode.

2) Durch histologische Untersuchungen der Kapillarweite an der geschrumpften und aufgeblähten Lunge fand *Bruns* die Kapillarweite bei der aufgeblähten Lunge grösser als bei der geschrumpften, während *Cloetta* nach der gleichen Methode zum entgegengesetzten Ergebnisse gelangte.

3) *Hegel* and *Spehl* versuchten zum ersten Mal die Lösung des Problems durch Messung der Blutmenge in der aufgeblähten und der geschrumpften Lunge und fanden, wie später auch *Bruns* und *Propping*, die Blutmenge in der aufgeblähten Lunge grösser als in der geschrumpften.

4) *Hiramatsu* fand durch Messung des Blutdrucks in der A. pulmonalis den Widerstand in den Lungengefässen an der geblähten Lunge grösser, während *Zuntz* gerade das Gegenteil fand und *Lichtheim*, *Gerhardt* und *Tigerstedt* keinen Einfluss des Pneumothorax auf den Blutdruck in der A. pulmonalis feststellen konnten.

5) *Bruns* fand auf tierexperimentellem Wege Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels bei längere Zeit bestehendem Pneumothorax, was *Hirsch* klinisch durch Vergrösserung des rechten Herzens bestätigte. Daraus folgt, dass die Pneumothoraxlunge der Zirkulation einen grösseren Widerstand entgegensetzt.

6) Durch Blutgasuntersuchung fanden *Lohmann* und *Müller* eine Zirkulationsstörung in der Pneumothoraxlunge, was *Rohde* nicht bestätigen konnte.

7) *Cloetta* war der Einzige, der mit dem Lungenplethysmographen untersuchte und damit an der geschrumpften Lunge eine Besserung in der Zirkulation feststellte.

Es ist nun schwer zu entscheiden, welche von den genannten verschiedenen Untersuchungsmethoden die geeignetste ist, zumal, da auch bei Anwendung der gleichen Tierarten und derselben Methoden die Ergebnisse der verschiedenen Forscher sich widersprechen. Ja, sogar die Ergebnisse der einzelnen Forscher schwanken bisweilen. Der oft sehr komplizierte Einfluss der Umgebung auf den Lungenkraislauf, sowie die geringste Unaufmerksamkeit, beim Experiment, können das Resultat ungenau gestalten. Eine Nachprüfung eines Experiments, bezw. Wiederholung der Versuche von gleichlautendem Resultate könnten deswegen die Frage nicht klären.

Ich nahm eine genaue Nachprüfung der wichtigsten Experimente, auf die sich gegensätzliche Ansichten stützen, nach meiner eigenen Untersuchungsvorrichtung vor. Zunächst stellte ich systematische Untersuchungen mit dem Durchspülungsversuch an der exstirpierten Lunge, dann vergleichsweise den gleichen Versuch an der in situ befindlichen Lunge an. Sodann stellte ich mit dem Lungenplethysmographen Untersuchungen an der exstirpierten Lunge an. Glücklicherweise stimmten die Resultate aller meiner Versuche fast völlig überein, und wie es mir scheint, wurde der Grund für das Abweichen der Resultate anderer Autoren klargestellt. Zuerst werde ich hier meine einzelnen Versuche beschreiben.

Eigene Versuche.

Herstellungsmethode des Lungenpräparates.

Es wird das Resultat der Durchspülung häufig zu Irrtümern führen, wenn man bei der Extirpation der Lungen nicht sehr vorsichtig zu Werke geht. Der Hund wurde in der Morphium - Chloroform - Narkose, die Katze in Chloroformnarkose und das Kaninchen in Koma durch Aderlass operiert. Es wurde dann ein Hautschnitt an einem Interkostalraum entlang geführt. Dann wurde mit einer anatomischen Pinzette stumpf vorgegangen und eine kleine Stelle zur Herstellung des Pneumothorax geöffnet. Wenn die Lunge genügend geschrumpft ist, dringt man mit der Schere ein und öffnet die Thoraxhöhle weit. Bei nicht genügend tiefer Narkose entstehen dabei durch Pressen des Tiers Blutungen an der Lungenoberfläche. Dann wird ohne Berührung der zum Versuche dienenden Lungenlappen, nach Durchtrennung der grossen Gefässe und Bronchien, die Extirpation der ganzen Lunge mit dem Herzen vorgenommen. In warmer Ringer - Lösung nimmt man vorsichtig einen Lungenlappen weg. Wenn man dabei vorsichtig Gefässanastomosen oder die Fortsetzung des Lungengewebes zwischen benachbarten Lungenlappen unterbindet, so erhält man einen vollständigen Lungenlappen für den Versuch. Man wählt nur einen

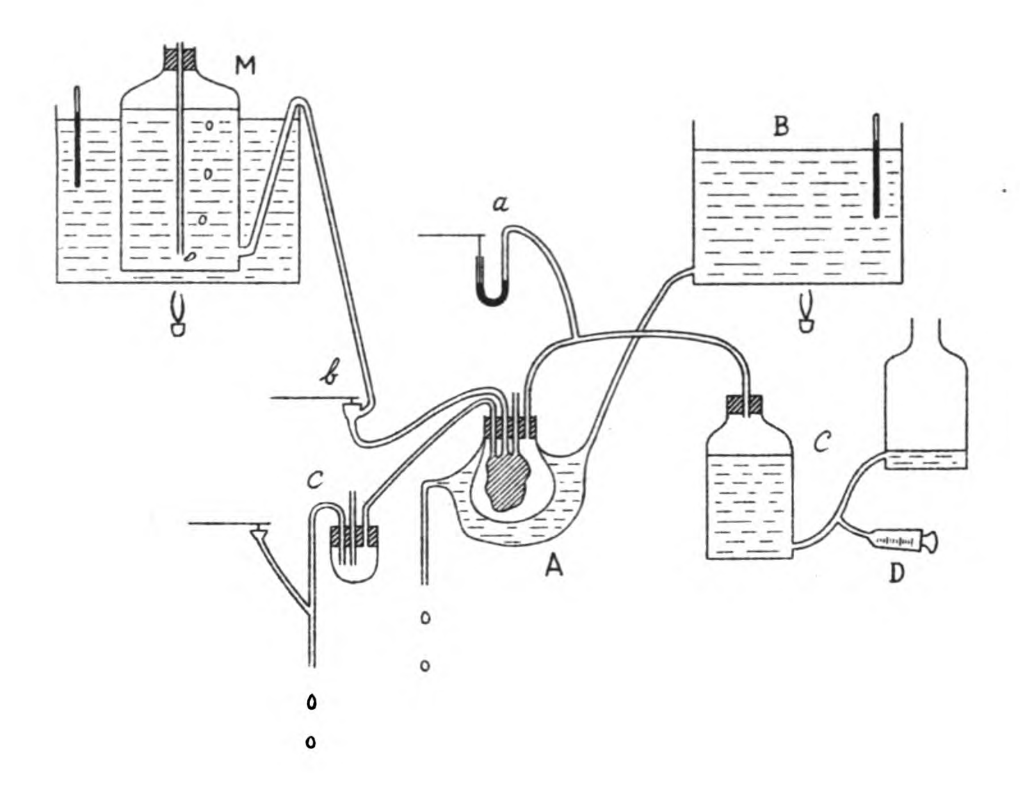
Lungenlappen, weil der Versuch an der ganzen linken Lunge des Hundes, der Katze und des Kaninchens, die drei Venen enthält, unnötig kompliziert würde, dagegen derselbe sich mit einem Lappen, der nur eine Arterie, eine Vene und einen Bronchialast hat, viel bequemer ausführen lässt.

Beschreibung der Durchspülungsvorrichtung.

Die Durchspülungsvorrichtung ist möglichst physiologisch gedacht. Fig. 8 gibt eine schematische Uebersicht über die Vorrichtung.

A (Künstlicher Thorax) ist ein Glasgefäss mit doppelter Wandung, durch welches zwecks gleichmässiger Erwärmung des Innenraums dauernd Wasser von 38°C fliesst. Dieses Gefäss hat die Form und Grösse, die der

Fig. 8. Durchspülungsapparat.



Thoraxhöhle eines kleinen Hundes entspricht. Die Oeffnung des Innenraums, welcher zur Aufnahme des Lungenlappens dient, ist mit einem Stopfen versehen, durch welchen vier Glasröhren gehen, von denen die erste mit der Lungenarterie, die zweite mit der Lungenvene, die dritte mit dem Bronchus und die vierte mit dem eigentlichen Innenraum verbunden sind. Die letztere Röhre dient zur Herstellung des negativen Drucks im Innenraum und ist zu diesem Zwecke mit der Apparatur C verbunden. Die Apparatur C besteht aus zwei Glasflaschen, die Wasser enthalten und je eine Oeffnung nahe dem Boden besitzen. Mittels eines Gummischlauchs sind diese beiden Oeffnungen miteinander beweglich verbunden. Die eine der Flaschen ist luftdicht verschlossen und die eine den Stopfen durchziehende Glasröhre steht mit der vierten Glasröhre von A in Verbindung, während die zweite Flasche offen ist. So kann durch Heben und Senken der zweiten Flasche der Druck im Innenraum von A beliebig verändert werden; das Hg-Manometer (a) zeigt diesen Druck an. M ist eine Mariotte'sche Flasche, die mit sauerstoffgesättigter Ringer-oder Tyrode'scher Lösung gefüllt ist, und diese Lösung wird unter einem Druck von 20mm Hg und einer Temperatur von 38°C in die Lungenarterie eingeführt. (b) ist ein Tambour nach *Iwanaga* zur Messung der in die Lungenarterie einströmenden Flüssigkeitsmenge. Beim Ausströmen der Flüssigkeit entsteht in M ein negativer Druck, welcher bewirkt, dass jedesmals bei Erreichung einer bestimmten Grösse, Luftblasen in gewissen Intervall eindringen. (b) beschreibt dabei die Zahl der durch eintretende Luftblasen erzeugten Druckschwankungen. Durch diese Zahl der Druckschwankungen kann man die Menge der in die Lungenarterie einströmenden Flussigkeit messen. Der Tambour nach (*Starling* und *Ishikawa*) (c) registriert die aus der Lungenvene ausfliessende Flüssigkeitsmenge. Jedesmal wenn das Gefäss mit der ausfliessenden Flüssigkeit gefüllt ist, wird diese durch ein Syphon entleert. Die hierbei auftretenden Druckschwankungen werden registriert. Ist die Ausflussmenge sehr gering, wie z. B. bei der Kaninchenlunge, so verwendete ich einen elektrischen Tropfenzähler. Will man die Lunge künstlich atmen lassen, so genügt es den Innendruck des Gefässes A in bestimmten Intervallen schwanken zu lassen. Zu diesem Zwecke bewegt man die grosse Spritze D, welche zwischen den beiden Flaschen C eingeschaltet ist, rhytmisch, wodurch die Flüssigkeitsoberfläche in der Flasche regelmässig schwankt, oder man verbindet den Innenraum A mit dem *Meyer*'schen künstlichen Atmungsapparat und mit einem geeigneten Reserveraum. Die Eigentümlichkeit meiner Vorrichtung im Vergleich zu den bisher verwendeten, besteht kurz gesagt darin, dass das Ab- und Zunehmen der Zu- und Abflussmengen gleichzeitig mit den Innendruckschwankungen am Kymographion registriert werden kann.

Versuch 1. Kreislaufsverhältnisse an der aufgeblähten und an der geschrumpften Lunge.

Man bringt einen exstirpierten Lungenlappen in den eben erwähnten künstlichen Thorax und führt nun den Durchströmungsversuch mit Ringer'- oder Tyrode'scher Lösung aus. Zunächst registriert man die Durchstömungsverhältnisse an der geschrumpften Lunge unter atmosphärischem Druck. Dann lässt man den Innendruck bis zum in der normalen Brusthöhle bestehenden Druck, d. h. - 7 mm Hg absinken und so die Lunge sich aufblähen. Die Kurven bei Schrumpfung und Aufblähung werden miteinander verglichen. Diese Versuche stellte ich an 12 Hunden, 1 Katze und 1 Kaninchenan, welch alle übereinstimmend folgende Resultate zeigten.

Die Zu- und Ausflussmengen an der aufgeblähten Lunge waren deutlich grösser, als an der geschrumpften. Im Momente der Aufblähung aber nahm die Zuflussmenge bedeutend zu, wähend sich die Ausflussmenge verminderte; im Momente der beginnende Schrumpfung hingegen nahm die Ausflussmenge bedeutend zu, während die Zuflussmenge sich verminderte. (Fig. 9, 10 und 11.)

Diese Vesuchsresultate stimmen mit denen von *de Jager* fast völlig überein. *De Jager* stützte sein Urteil auf die Messung der Ausflussmenge mit dem Messzylinder, wobei er jedoch stark schwankende Zahlen erhielt. Es gelang mir durch eine Verbesserung der Versuchsapparatur nicht nur die Durchströmungsverhältnisse der Lunge im aufgeblähten und geschrumpften Zustande genauer zu studieren, sondern darüber hinaus auch noch bemerkenswerte Veränderungen der Aus- und Zuflussmengen im Momente der Aufblähung und der Schrumpfung registrierend zu messen.

Ueber die Zirkulation im Momente der Aufblähung, sowie der beginnenden Schrumpfung bestehen verschiedene Ansichten. Viele Forscher nahmen nach den Ergebnissen ihrer Durchströmungsversuche an, dass da die Ausflussmenge aus der schrumpfenden Lunge grösser ist, die Zirkulation an der betr. Lunge verbessert, d. h. die Zuflussmenge grösser sei. Diejenigen Forscher hingegen, die den Pulmonaldruck in situ gemessen haben, kamen, da der Druck in der schrumpfenden Lunge gesteigert und umgekehrt in der sich aufblähenden Lunge herabgesetzt ist, zu der Annahme, dass die Zirkulation in der sich aufblähenden Lunge gebessert, und zwar, dass die Ausflussmenge aus der Lungenvene ebenfalls grösser sei. Durch gleichzeitige Registrierung der Zu- und Ausflussmenge konnte ich aber, wie oben erwähnt, klarstellen, dass beide Ansichten nicht zutreffen, sondern dass *de Jager* recht hat.

Versuch 2. Kreislaufsverhältnisse an der abnorm stark aufgeblähten Lunge.

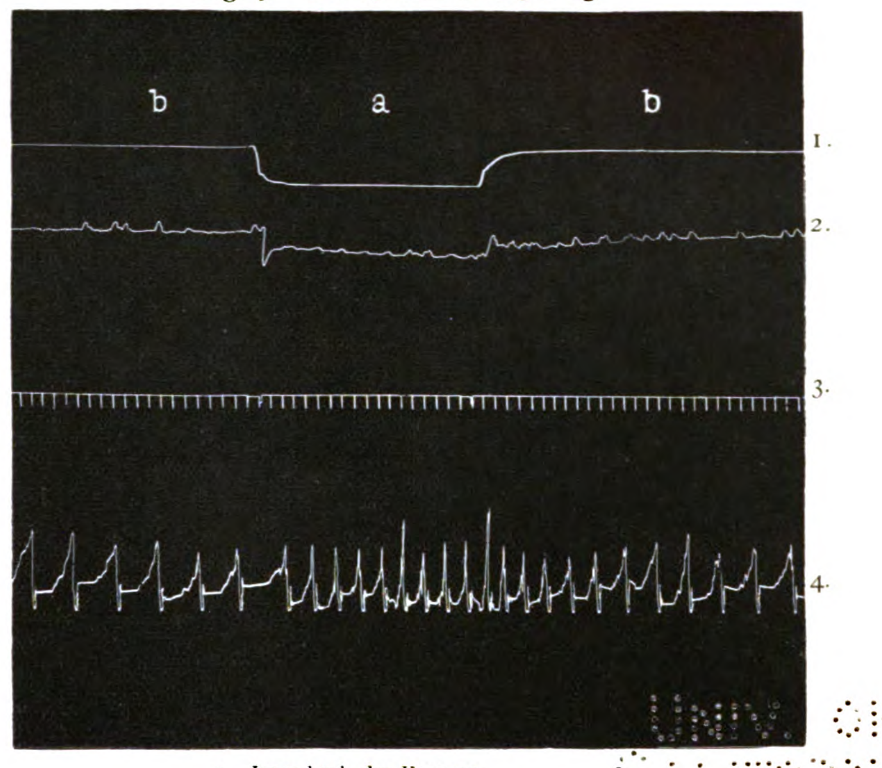
Durch Versuch 1. ist festgestellt, dass der Lungenkreislauf bei Aufblähung deutlich besser ist als bei Schrumpfung. *Tendeloo* und sowie *Abe* vertreten die Ansicht, dass in der übermässig aufgeblähten Lunge der Kreislauf schlechter ist. *Lohmann* und *Müller* behaupten dagegen, dass je stärker die Aufblähung, desto besser der Kreislauf sei. *Yugawa* behauptet nun, dass die Resultate je nach der Tierart wechseln; an der Lunge des Hundes und Kaninchens sei bei abnormer Aufblähung der Kreislauf gestört, während an der Lunge des Meerschweinchens eine derartige Störung nicht bemerkt werden könne. Es erübrigt sich deswegen die Lungenzirkulation an durch extremen negativen Druck aufgeblähten Organen mit meiner Methodik zu untersuchen. Für meine Zwecke genügt allerdings dabei die Anwendung des höchsten negativen Drucks, der in der lebenden Thoraxhöhle entstehen kann. Ich blähte deshalb die Lunge durch einen negativen Druck von bis zu -12mm Hg auf. Die Versuche an 3 Hunden und 1 Katze ergaben, dass die Ausflussmenge proportional dem Aufblähungsgrade der Lunge ist. (Fig. 12 u. 13) Meine Resultate stimmen also mit denen von *Lohmann* und *Müller* überein.

Versuch 3. Ist die Kreislaufverbesserung der aufgeblähten Lunge bedingt von der Aufblähung oder von der negativen Druckwirkung?

Um diese Frage zu entscheiden, stellte ich zweierlei Versuche an. Bei Anwendung eines positiven Drucks von 7 mm Hg in den Bronchus an 3 Hunden war bei meinen Durchströmungsversuchen die Ausflussmenge deutlich geringer als bei der geschrumpften Lunge unter atmosphärischem Druck, im Momente der Aufblähung war die Ausflussmenge vergrössert, während sie im Momente der Schrumpfung verringert war (Fig. 14.), im Gegensatz zu dem Versuche mit der Anwendung eines negativen Drucks (Versuch 1).

Latschenberger, *Bowditsch* uud *Garland* u. a. berichteten bereits über die erste Hälfte dieser meiner Feststellung. Sie wandten diese Resultate jedoch auf die Verhältnisse an der normalen Lunge an und kamen dadurch zu Irrtümern, was schon von zahlreichen Autoren betont wurde. *De Jager* fand, dass die durch positiven Druck aufgeblähten Lunge weniger Flüssigkeit enthält, als die geschrumpfte, während diejenige in der durch negativen Druck

Fig. 9. Hund, männlich, 5.0 kg.



1. Innendruck der Kammer.
2. Menge der einströmenden Flüssigkeit.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.
4. Ausflussmenge.

a. aufgebläht.
b. geschrumpft.

Fig. 10. Hund, männlich. 4.0 kg.

1. Menge der einströmenden Flüssigkeit.
2. Ausflussmenge.
3. Zeitmarkierung = 1 Sek.

a. aufgebläht.

b. geschrumpft.

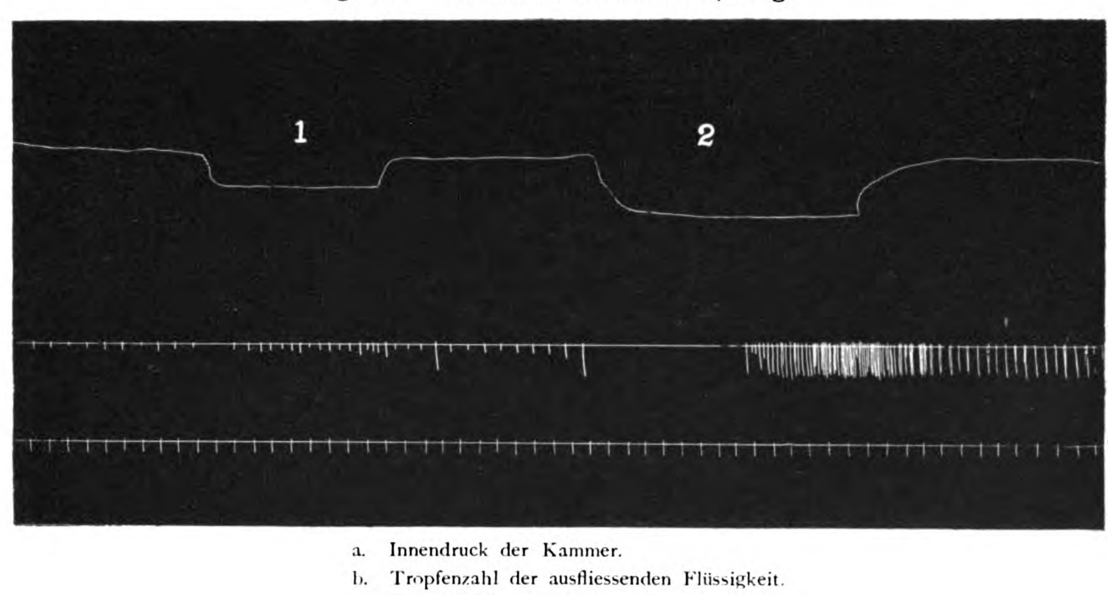
Fig. 11. Kaninchen, männlich. 2700 g.

1. Innendruck der Kammer.
2. Tropfenzahl der ausfliessenden Flüssigkeit.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.

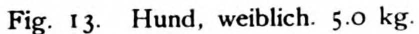
a. aufgebläht.

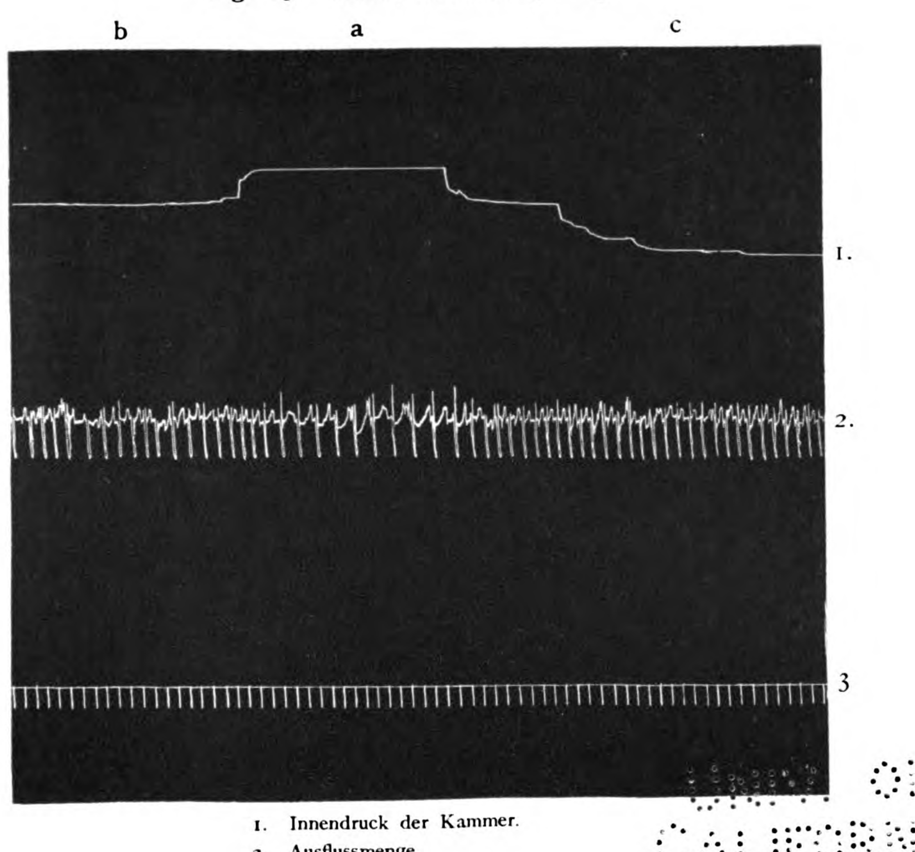
b. geschrumpft.

Fig. 12. Kaninchen, männlich. 2700 g.



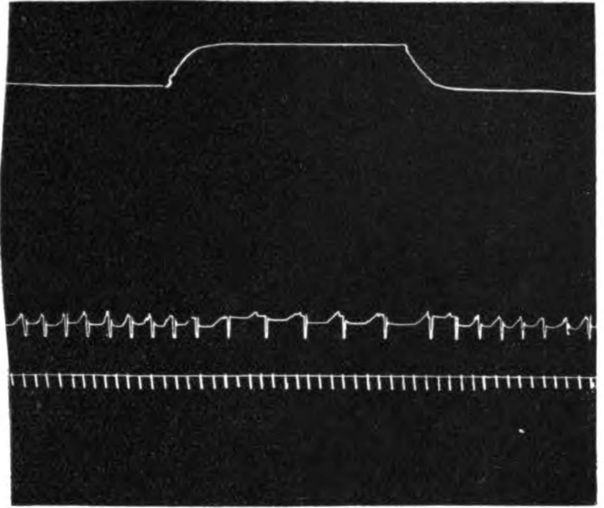
a. Innendruck der Kammer.
b. Tropfenzahl der ausfliessenden Flüssigkeit.
c. Zeitmarkierung = 2 Sek.
1. aufgebläht durch — 7 mm Hg.
2. aufgebläht durch — 12 mm Hg.


Fig. 13. Hund, weiblich. 5.0 kg.



1. Innendruck der Kammer.
2. Ausflussmenge.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.
a. Geschrumpft.
b. aufgebläht durch — 7 mm. Hg.
c. aufgebläht durch — 12 mm. Hg.

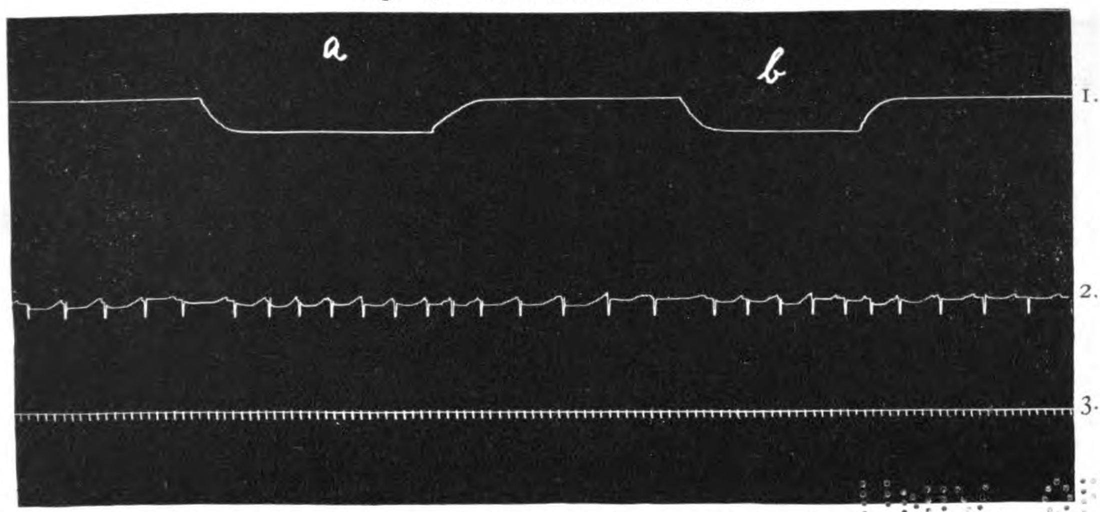
Fig. 14. Hund, weiblich. 4.0 kg.



1. Innendruck der Kammer.
2. Ausflussmenge.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.

a. aufgebläht durch 7 mm. Hg.
b. Schrumpfung.

Fig. 15. Hund, weiblich. 4.0 kg.



1. Innendruck der Kammer.
2. Ausflussmenge.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.

a. aufgebläht durch — 7 mm. Hg. bei offenem Bronchus.
b. Bronchus geschlossen und — 7 mm. Hg. einwirken lassen.

aufgeblähten grösser ist. Meine ebenerwähnten Resultate sprechen deutlich dafür.

Durch den vorliegenden Versuch erhellt also, dass einfache Aufblähung der Lunge allein nicht Strombettvergrösserung bedingt. Ich versuchte weiter an 2 Hunden den Einfluss des negativen Drucks festzustellen.

Wurde der Bronchus an der geschrumpften Lunge verschlossen und liess man einen negativen Druck im Innenraum des künstlichen Thorax wirken, so wurde die Lunge zwar nicht aufgebläht, aber die Menge der ausfliessenden Flüssigkeit bedeutend vermehrt. Wurde derselbe negative Druck bei offenem Bronchus einwirken gelassen, dann war die Ausflussmenge fast genau so gross wie bei verschlossenem Bronchus, und zwar waren auch die Veränderungen der Ausflussmengen sofort nach beginnender Einwirkung des negativen Drucks sowie anschliessend an die Aufhebung desselben in beiden Fällen fast gleich. (Fig. 15.)

Man kann also mit Recht annehmen, dass die Verbesserung der Zirkulation an der durch negativen Druck aufgeblähten Lunge auf eine Erweiterung der Lungengefässe d. h. Strombettvergrösserung durch Einwirkung des negativen Drucks zurückzuführen ist.

Versuch 4. Zirkulationsverhältnisse in der atmenden Lunge.

Die Ansicht, dass die Zirkulationsverhältnisse in der atmenden Lunge besser sind als in der ruhenden, wird neuerdings von *Abe* und *Ōmori* vertreten. Beim Hunde beträgt der negative Druck im Pleuraraum beim Atmen bis zu -7 mm Hg, die Amplitude der Druckschwankungen ca. 3 - 4 mm Hg, und die Atemzahl etwa 20 pro Minute.

Lässt man die exstirpierte Lunge des Hundes entsprechened den Beobachtungen am lebenden Tier experimentell atmen, so konstatiert man beim Durchströmungsversuch, dass in der Lungenarterie eine Ansaugung bei Inspiration und in der Lungenvene eine Herauspressung bei Exspiration angedeutet ist. Es scheint demnach also eine Verbesserung der Zirkulation stattzufinden. Genauere Messung an den registrierten Kurven aber zeigt, dass Ein-und Ausflussmengen der atmenden Lunge fast gleich denen der ruhenden Lunge bei demselben mittlerem Druck sind. Die Resultate fallen aber anders aus, wenn der mittlere negative Druck für die beiden Zustände nicht gleich ist. Die Höhe dieses negativen Drucks beeinflusst die Ausflussmenge. Wird z. B. der künstliche Thorax mit der obener-

wähnten Vorrichtung für künstliche Atmung am Ende der Inspiration verbunden, so ist der mittlere negative Druck und somit die Ausflussmenge geringer, als wenn die Verbindung am Ende der Exspiration der Vorrichtung geschieht. (Fig. 16.)
Bei extrem grosser respiratorischer Schwankung des negative Drucks, sowie bei zu starker Erhöhung der Atemzahl aber sind die Resultate nicht eindeutig.

Meine Versuche wurden an 7 Hunden angestellt, wovon 5 übereinstimmend deutlich die eben erwähnten Resultate zeigten.

Versuch 5. Zirkulationsverhältnisse in der der Pneumothoraxlunge entsprechenden exstirpierten Lunge.

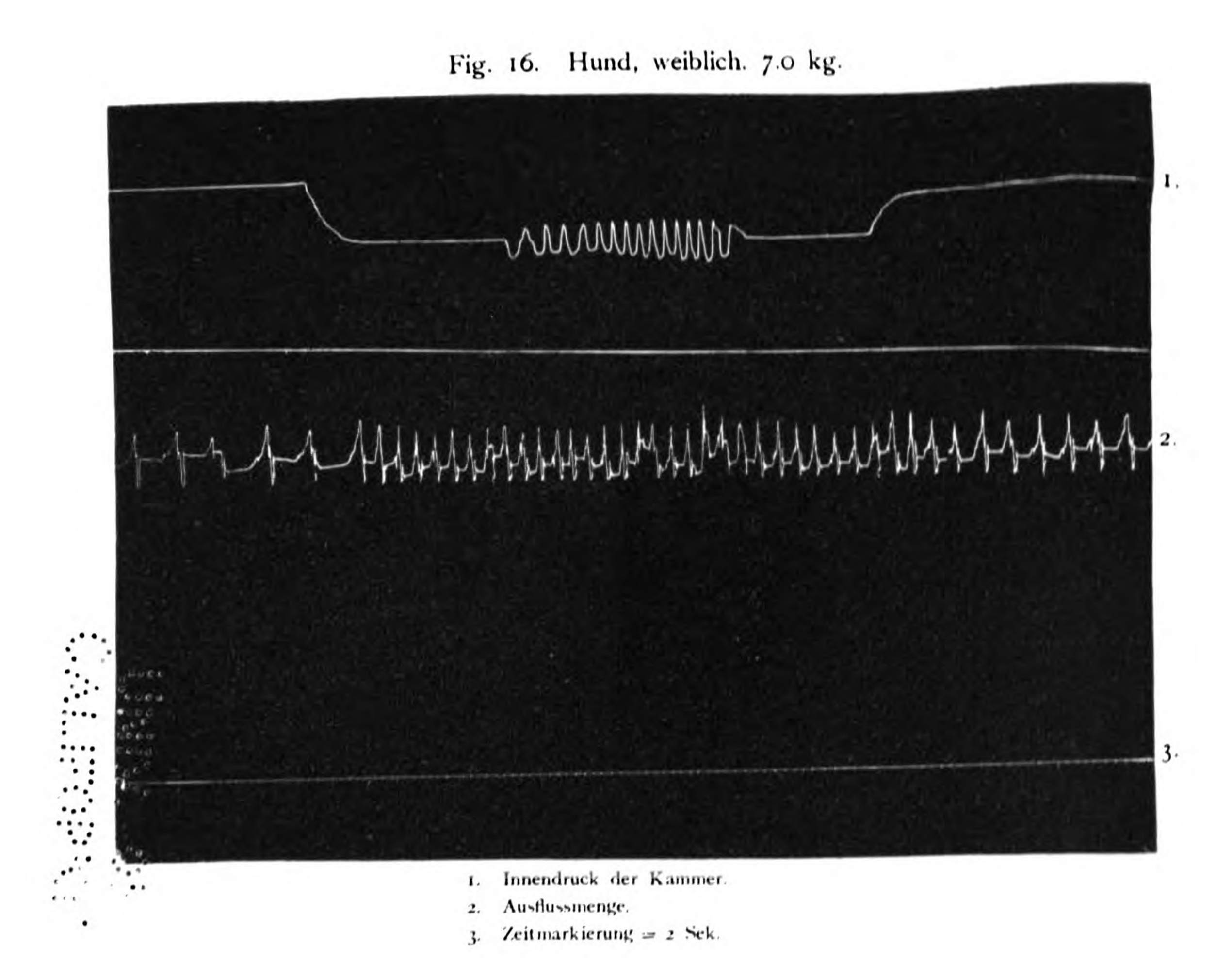
Es liegen zahlreiche Untersuchungen an der geschrumpften und der geblähten Lunge im nicht atmenden Zustande vor, um daraus die Kreislaufsverhältnisse an der Pneumothoraxlunge und auch bei der Exspiration sowie Inspiration an der normalen Lunge zu erschliessen. Die Lunge in dem geschlossenen Pneumothorax ist aber, wie ich es schon dargelegt habe, nicht als der geschrumpften ruhenden Lunge gleich zu betrachten. Es erübrigt sich also noch eine Untersuchung der bis zu einem gewissen Grade geschrumpften Atembewegungen treibenden Lunge, wie es der Fall beim geschlossenen Pneumothorax ist, mit meiner Durchspülungsmethode. Die Resultate meiner diesbezüglichen Versuche an 4 Hunden zeigten übereinstimmend, das nach der Messung der Ausflussmenge die Zirkulation an dieser Pneumothoraxlunge, verglichen mit der normal aufgeblähten und atmenden Lunge, deutlich verschlechtert, und dass dieselbe an der gänzlich geschrumpften Lunge, d. h. beim offenen Pneumothorax, noch stärker gestört ist. (Fig. 17.)

Versuch 6. Der Versuch in situ.

Alle obenerwähnten Versuche sind an der herausgeschnittenen Lunge angestellt. Ich habe nun weiter versucht, solche an der Lunge in situ durchzuführen. Derartige Versuche haben vor mir schon *Cloetta* mit dem Lungenplethysmographen und andere Autoren durch Messung des Pulmonaldrucks ausgeführt. Wie bereits erwähnt, sind die Versuche von *Cloetta* nicht nachgeprüft worden und gehen die Resultate der übrigen Autoren auseinander.

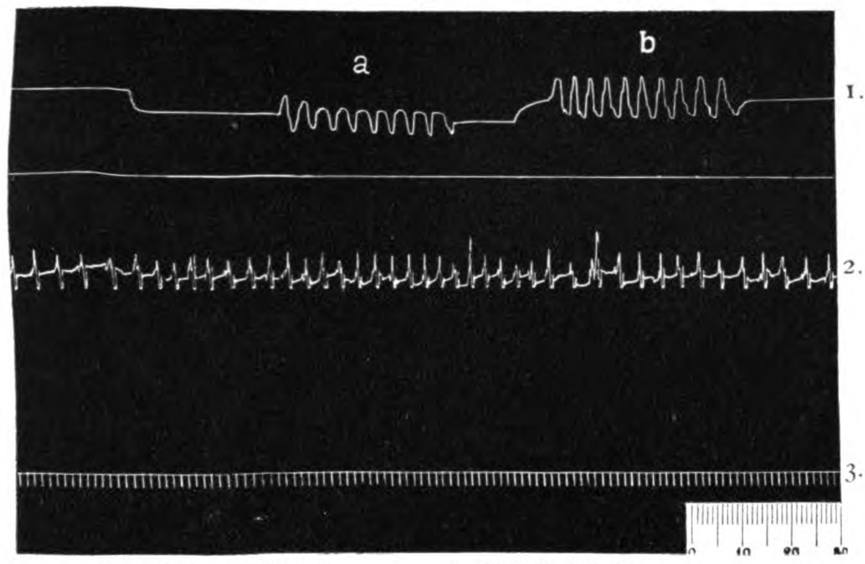
Als Versuchstier dienten mir 5 grosse Hunde mit schlankem Thor ax. In Morphin - Chloroform - Narkose wurde unter künstlicher Atmung linksseitige Thorakotomie ausgeführt. Die Lungenarterie und Lungenvene

Fig. 16. Hund, weiblich. 7.0 kg.



1. Innendruck der Kammer.
2. Ausflussmenge.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.

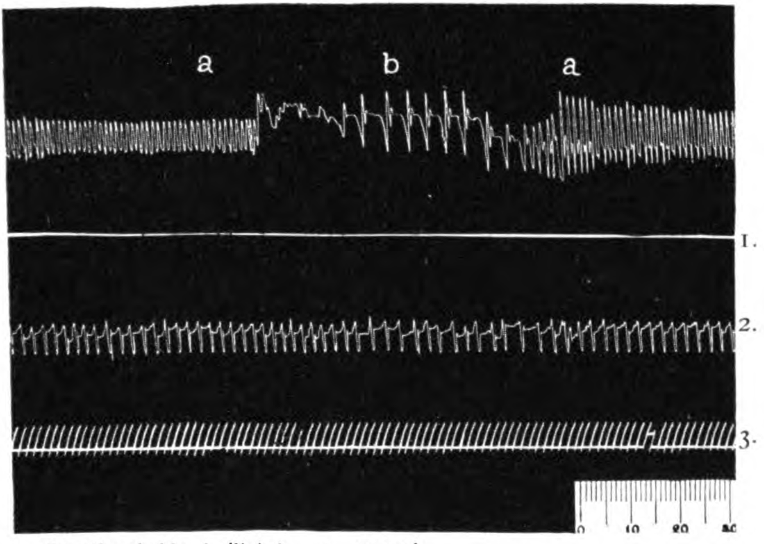
Fig. 17. Hund, mannlich. 5.0 kg.



1. Innendruck der Kammer.
2. Ausflussmenge.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.

a. normale Atmung.
b. Bei geschlossenem Pneumothorax.

Fig. 18. Hund, männlich. 26.0 kg.



1. Intrathorakaldruck (links).
2. Ausflussmenge.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.

a. normal.
b. Bei geschlossenem Pneumothorax (300 ccm).



des linken unteren Lappens wurden isoliert. In diese beiden Gefässe wurde je eine Glaskanüle eingeführt, die durch Gummischlauch durch die Thoraxwand nach aussen geleitet wurde. Nach luftdichtem Verschlusse des Thorax wurde die Luft aus der Thoraxhöhle gänzlich ausgesogen. Die beiden Schläuche wurden mit dem Durchströmungsapparate verbunden und dann Ringer-Lösung von 38°C unter einem Drucke von 20mm Hg in die Lungenarterie eingelassen. Die ausfliessende Flüssigkeitsmenge und die intrathorakale Druckschwankung wurden wie bei dem Versuche an der exstirpierten Lunge registriert. Dann wurde mit Hülfe des künstlichen Pneumothoraxapparates in der gleichen Thoraxhöhle ein geschlossener Pneumothorax angelegt und die Ausflussmenge bestimmt. Es zeigte sich hierbei an 4 Hunden eine deutliche Verminderung derselben und also Störung der Zirkulation im Vergleiche mit der normal aufgeblähten Lunge, während dieser Unterschied an einem Hunde nicht zu sehen war. Dieses Resultat stimmt mit den obenerwähnten Versuchen an der exstirpierten Lunge vollkommen überein. (Fig. 18.)

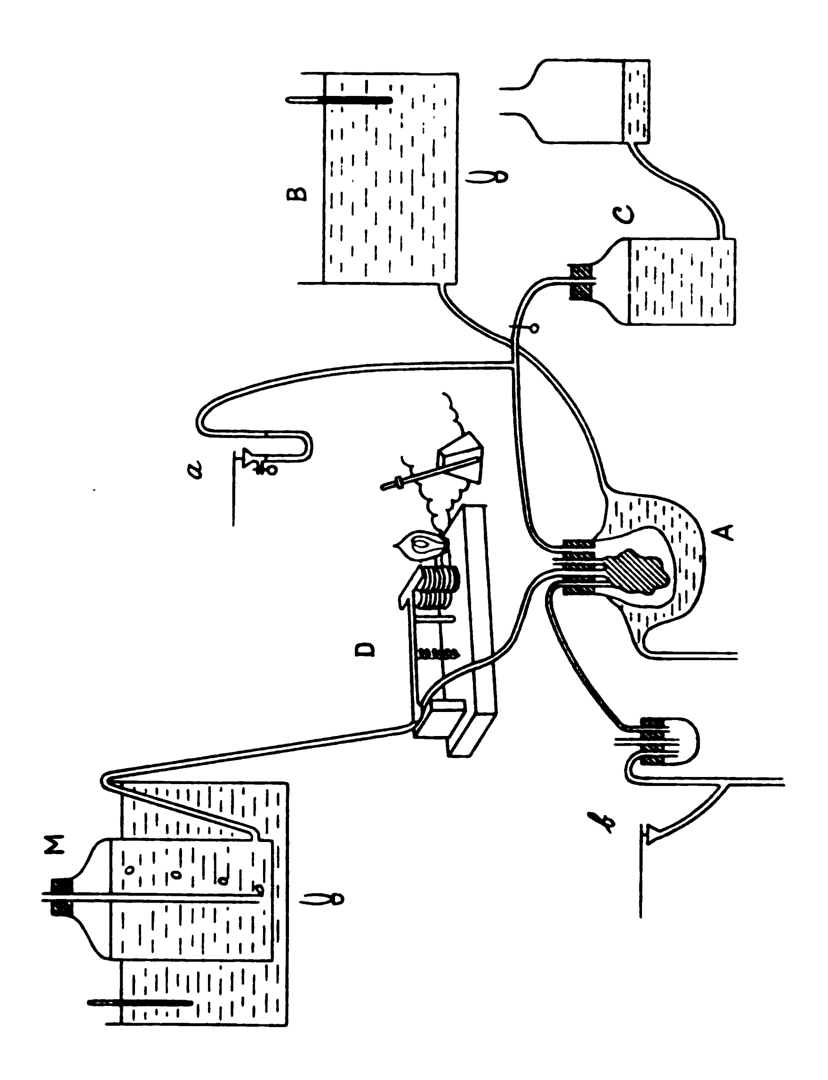
Versuch 7. Untersuchung mit dem Lungenplethysmographen.

Seitdem *Cloetta* als erster vergleichende Versuche an der aufgeblähten und der geschrumpften Lunge vorgenommen sind ungefähr dreizehn Jahre vergangen. Er ist der Hauptvertreter der Annahme, dass die Zirkulation in der geschrumpften Lunge besser sei, als in der geblähten, mit welcher Ansicht er in scharfem Gegensatze zu anderen Autoren steht. Meine Versuche an der exstirpierten Lunge sowie in situ bestätigen die Zirkulationsverbesserung in der aufgeblähten Lunge. Um ein endgültiges Urteil fällen zu können, wäre noch der *Cloetta*'sche Versuch mit dem Lungenplethysmographen nachzuprüfen. Aber diese Nachprüfung fehlte bisher wohl wegen technischer Schwierigkeiten. Deswegen unternahm ich die Nachprüfung, jedoch an der exstirpierten Lunge nach meiner Methode, die sehr einfach ist, und den Vorteil hat, dass man mit ihr die Ausflussmenge bequem messen kann. Bevor ich nun zur Beschreibung meiner eigenen Experimente herangehe, will ich die *Cloetta*'sche Methode des Vergleichs halber beschreiben.

Cloetta benützte als Versuchstiere Hunde und Katzen. Nach Resektion von vier oder 5 Rippen wurde Thorakotomie vorgenommen und einseitig oder doppelseitig die Lungen in geeigneten Glasglocken luftdicht eingeschlossen. Durch einfache Regulierung des Innendrucks in den Glasglocken liess er die Lungen schrumpfen bezw. sich aufblähen. Zum Gaswechsel benützte er unter geringem Druck stehenden, dauernd strömenden Sauerstoff. Auf diese Weise

registrierte er die pulsatorischen Schwankungen des Lungenvolums. Er fand hierbei die Amplitude derselben an der geschrumpften Lunge grösser als an der aufgeblähten, woraus er den Schluss zog, dass die Zirkulation an der geschrumpften Lunge besser sei als an der aufgeblähten.

Fig. 19. Lungenplethysmograph für das exstirpierte Präparat.



Die Versuchsanordnuug meiner Experimente ist schematisch in der Fig. 19 dargestellt. Der Schlauch, der von der *Mariotte*'schen Flasche nach der Lungenarterie führt, wird durch eine elektrische Vorrichtung D rhytmisch und zwar in der Pulsfrequenz des betr. Versuchstiers gedrückt. Die so erzeugte künstliche Pulswelle wird durch die Lungenarterie in die Lunge fortgepflanzt und bedingt dort pulsatorische Volumschwankung. Diese letztere wird durch den Tambour oder Pistonrecorder registriert. Dieser sitzt auf einem 12cm langen Schenkel einer U-Röhre a mit möglichst kleiner Weite, welche bis ca. 10 cm Höhe mit Wasser gefüllt ist, während der andere Schenkel, etwa 20cm lang, mit dem Verbindungsschlauche zwischen dem Lungenbehälter (Künsticher Thorax) A und der Flasche C kommuniziert. Etwas über der Oberfläche des Wassers im kürzeren Schenkel, dicht unter dem Tambour, habe ich eine seitliche Oeffnung mit Hahn angebracht, um genaue Registrierung feiner Druckschwankungen zu ermöglichen, d. h. den Tambour bei negativem Druck unter genau gleichen Bedingungen wie bei atmosphärischem Druck arbeiten zu lassen, weil sonst das Resultat durch Einziehung der Gummimembran gestört wird. Bei meiner Vorrichtung wird mit der Registrierung der Druckschwankungen erst dann begonnen, wenn nach Einwirkung des negativen Drucks die Flüssigkeitssäule im langen Schenkel hochgesogen worden ist und dann wird der Hahn der seitlichen Oeffnung geschlossen. Auf diese Weise kann man den Tambour oder Pistonrecorder in der Nähe seiner Null-Stellung arbeiten lassen. Gleichzeitig misst man registrierend mit der *Starling-Ishikawa*'schen Stromuhr b die Ausflussmenge aus der Lungenvene. Wir können so feststellen, ob die Amplitudengrösse der plethysmographischen Schwankung der Zu-und Abnahme der Ausflussmenge proportional ist oder nicht.

Ich wendete 10 Hunde zu diesen Versuche an. An allen war die Amplitudengrösse bei der geschrumpften Lunge deutlich grösser als bei der geblähten, was mit *Cloetta*'s Resultaten vollkommen übereinstimmt. An 7 von den 10 Hunden war dagegen die Ausflussmenge bei der aufgeblähten Lunge deutlich grösser als bei der geschrumpften (Fig. 20 u. 21), während dieser Befund an den übrigen 3 Hunden nicht deutlich war.

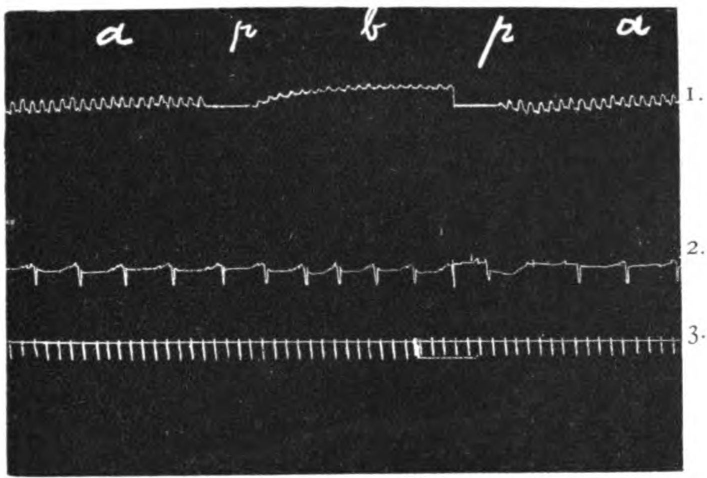
Wie kommen nun diese Resultate zustande? Der Unterschied in der Elastizität zwischen der aufgeblähten und der geschrumpften Lunge kann eine Ursache derselben bilden. Es ist selbstverständlich, dass bei der grösseren Dehnbarkeit der elastischen Fasern im erschlafften Zustande, die betr. Lunge stärker gegen Druckschwankung der Durchspülungsflüssigkeit reagieren kann; als bei der aufgeblähten mit gespannten elastischen Fasern. Ausserdem

hängt die Amplitudengrösse der pulsatorischen Volumschwankung von der Pulsfrequenz, dem Schlagvolumen und dem Strombett ab. Nehmen wir an, bei Gleichbleiben der übrigen zwei Faktoren vergrössere sich das Schlagvolumen, so werden die Amplitudengrösse und die Ausflussmenge zunehmen. Bei Abnahme des Schlagvolumens werden wir das entgegengesetzte Resultat erhalten. Bei Strombettvergrösserung und dabei Gleichbleiben der anderen zwei Faktoren wird die Amplitudengrösse abnehmen, während die Ausflussmenge zunimmt. Bei Verkleinerung des Strombettes werden wir wiederum das entgegengesetzte Resultat erhalten. Man kann also nicht, wie dies *Cloetta* tut, von der Amplitudengrösse ohne weiteres auf eine Verbesserung oder Verschlechterung des Blutstromes schliessen. Die Messung der Ausflussmenge in meinem Versuche ist Zeugnis dafür. Da bei meinem Versuche der Druck und die Unterbrechung der zuströmenden Flüssigkeit konstant erhalten werden, so kann die Amplitudengrösse nur durch Aenderungen des Strombettes zustandekommen. Wir können also annehmen, dass bei der aufgeblähten Lunge die Amplitudengrösse durch Strombettvergrösserung verringert und die Ausflussmenge vergrössert wird. Ist die Lunge im Zustande der Schrumpfung, so werden die Verhältnisse durch Verkleinerung des Strombettes umgekehrt liegen. Und diese Vergrösserung des Strombettes durch Aufblähung ist nun durch die Versuche 1 bis 7 dieses Kapitels nachgewiesen. Deswegen muss man schliessen, dass an der aufgeblähten Lunge die Zirkulation trotz der Verkleinerung der Amplitude verbessert ist. Es scheint mir deshalb, dass *Cloetta* seine Resultate verkehrt gedeutet hat.

Versuch 8. Ueber die Möglichkeit die exstirpierte Lunge durch Durchströmung mit Ringer-Lösung überleben zu lassen.

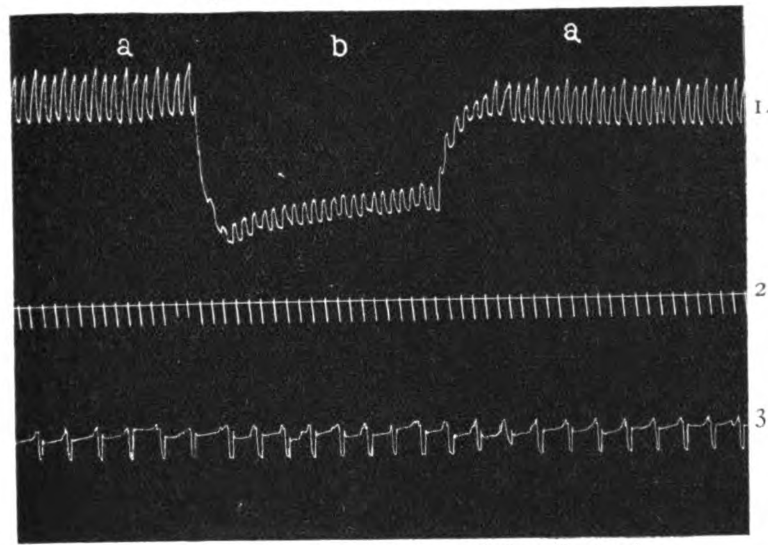
Bei allen meinen Versuchen habe ich die Durchspülung mit Ringer- oder Tyrodescher Lösung unter der Voraussetzung gemacht, dass die exstirpierte Lunge wenigstens eine bestimmte Zeit nach dem Beginn der Durchspülung überlebt. Wäre dies nicht der Fall, so würden alle meine Versuchsergebnisse hinfällig sein. Um nun diese wichtige Frage zu entscheiden, nahm ich den folgenden Versuch vor. Ich verwandte Mittel, die eine gefässkontrahierende Wirkung in der Lunge ausüben, und zwar besonders Adrenalin. Ueber diese Wirkung des Adrenalins stehen sich seit langem verschiedene Ansichten scharf gegenüber. Während *Brodie*, *Dexion* u.A. diese Wirkung verneinten, vertreten neuerdings *Wiggers*, *Tribe*, *Schäfer* u.A. jedoch den Standpunkt, dass das Adrenalin eine gefässkontrahierende

Fig. 20. Hund, männlich. 3.0 kg.



1. Lungenplethysmogram (mit eigenem Tambour).
2. Ausflussmenge.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.
a. geschrumpft.
b. aufgebläht durch — 7 mm. Hg.
p. Pause.

Fig. 21. Hund, männlich. 4.0 kg.



1. Lungenplethysmogram (mit Marey'schem Tambour).
2. Zeitmarkierung = 2 Sek.
3. Ausflussmenge.
a. geschrumpft.
b. aufgebläht durch — 7 mm. Hg.

Wirkung in der Lunge ausübe. Im allgemeinen nimmt man aber an, dass die kontrahierende Wirkung des Adrenalins auf die Lungengefässe nur sehr schwach ist. Ich injizierte in 4 Fällen der oben beschriebenen Durchspülungsversuche je 0.25—5.0 ccm Adrenalin (*Sankyo*) 1 : 1000 am Schluss der eigentlichen Versuche direkt in die Lungenarterie. Alle 4 Fälle zeigten übereinstimmende Resultate, indem sich nämlich die Ausflussmenge ebenso wie auch die Zuflussmenge verringerten und gleichzeitig der Flüssigkeitsdruck in der Lungenarterie erhöhte, d. h. dass das Adrenalin eine gefässkontrahierende Wirkung ausübt. (Fig. 22.) Es is dadurch auch der Beweis erbracht, dass bei Durchspülung mit Ringer - Lösung die exstirpierte Lunge bei Durchspülung mit Ringer - Lösung wenigstens eine Zeit lang am Leben erhalten werden kann.

Zusammenfassung.

Zur Feststellung, ob in der Pneumothoraxlunge eine Zirkulationsstörung vorliegt oder nicht, wurden Versuche mit dem Durchströmungsverfahren vorgenommen, u. zw. sowohl an der exstirpierten Lunge als auch an der Lunge in situ. Beide Versuchsreihen ergaben das übereinstimmende Resultat, dass die Zirkulation tatsächlich gestört ist, was ferner durch weitere Untersuchung an der exstirpierten Lunge mit dem Lungenplethysmographen bestätigt wurde. Dieses Ergebnis im Zusammenhang mit den Ergebnissen meiner Atmungsversuche an der Pneumothoraxlunge dürfte verschiedene Einflüsse auf die pathologische Physiologie des Pneumothorax haben, insbesondere aber auf die Theorie der Pneumothoraxtherapie. ***Bruns*** hat bereits früher ausgesprochen, dass eine Zirkulationsstörung in der Pneumothoraxlunge stattfinde, und dass diese eine Entlastung für die Funktion der Lunge bedeute und somit einen günstigen Einfluss auf die Heilung tuberkulöser Prozesse ausübe. Nach meinen Experimenten, die die Zirkulationsstörung in der Pneumothoraxlunge bestätigen, kann ich dieser Ansicht von ***Bruns*** nur beistimmen.

IV. Schluss.

Ich fasse schliesslich noch einmal kurz die gesamten Ergebnisse meiner Versuche über die Atmung und Zirkulation der Lunge beim geschlossenen Pneumothorax zusammen.

1. Beim geschlossenen Pneumothorax ist durch Verstärkung der Atembewegungen des Thorax an Hunden die Amplitude der Druckschwankungen in der Pleurahöhle vergrössert, u. zw. desto höher, je grösser die

eingedrungene Luftmenge. An Kaninchen wird die Thoraxbewegung nur wenig verstärkt, die Druckschwankung aber verschwächt.

2. Im allgemeinen bleibt im geschlossenen Pneumothorax der Carotis-Druck unverändert. Erst bei Spannungspneumothorax tritt eine Erhöhung desselben ein.

3. Es wurde die geschrumpfte Lunge durch ein in die Thoraxwand eingebautes Celluloidfenster beobachtet. Hierbei stellte sich heraus, dass an Hunden die geschrumpfte Lunge noch deutliche Atembewegung aufweist, was an Kaninchen nicht der Fall ist. Auch bei weiterer Lufteinblasung in die Pleurahöhle kommt das Organ nicht zum Stillstand, bevor Lebensgefahr eintritt.

4. Registriert man die Atmung beider Lungen getrennt, so kann man an Hunden bei einseitigem Pneumothorax feststellen, dass die Pneumothoraxlunge deutlich atmet. Lässt man die Hälfte der bekannten Luftmenge des einseitigen Pneumothorax entweichen und legt gleichzeitig an der anderen Seite einen Pneumothorax mit gleicher Luftmenge an, so bemerkt man, dass die Gesamtatmung verstärkt wird.

5. Bei Russinhalation zeigt die Pneumothoraxlunge an Hunden in fast gleicher Weise wie die gesunde Seite einen Russniederschlag, während die erstere an Kaninchen viel schwächer berusst wird, als die letztere.

6. Der erwähnte Unterschied zwischen Hunden und Kaninchen wird auf die Verschiedenheit in der Dicke des Mediastinums und an der kompensatorischen Fähigkeit der Atembewegung zurückgeführt und es wird vermutet, dass es sich beim Menschen gerade so wie bei Hunden verhalte.

7. Beim Vergleich der Zirkulation in der geschrumpften Lunge einerseits und der aufgeblähten andererseits an der exstirpierten Lunge der Hunde und Kaninchen nach einem eigenen Durchströmungsverfahren stellte sich heraus, dass die Zirkulation in der aufgeblähten Lunge besser ist. Im Momente der Schrumpfung ist die Zuflussmenge vermindert und die Ausflussmenge vermehrt und im Momente der Aufblähung liegen die Verhältnisse umgekehrt. Dies stimmt mit den Angaben *de Jager's* überein, durch Verbesserung der Apparatur sind jedoch meine Ergebnisse genauer.

8. Bei abnorm starker Aufblähung der Lunge durch negativen Druck, der noch von Lebenden vertragen wird, bessert sich die Zirkulation je nach dem Grade der Aufblähung, was den Resultaten von *Tendeloo*, *Abe*, *Yugawa* widerspricht, aber mit den Angaben von *Lohmann* und *Müller* übereinstimmt.

9. Die Verbesserung der Zirkulation kommt nicht durch Aufblähung durch positiven Druck in den Bronchen zustande, sondern nur durch negativen Druck in der Pleurahöhle. Verschliesst man den Brochus

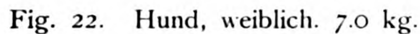
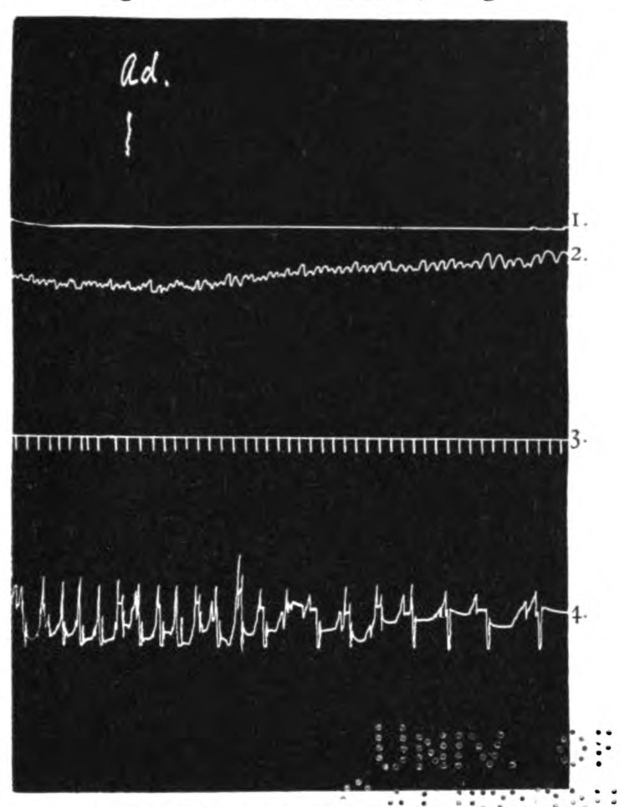


Fig. 22. Hund, weiblich. 7.0 kg.



1. Innendruck der Kammer.
2. Menge der einströmenden Flüssigkeit.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.
4. Ausflussmenge.

Ad. 0.25 ccm. 1 0/00 Adrenalin injiziert.

einer geschrumpften Lunge und lässt auf diese einen negativen Druck einwirken, so ist die Ausflussmenge deutlich vermehrt, wie bei der Lunge des nichtverschlossenen Bronchus.

10. Lässt man die exstirpierte Lunge künstlich atmen, so wird die Zirkulation doch nicht, wie es *Abe* und *Omori* behaupten, verbessert.

11. Lässt man die exstirpierte Lunge schrumpfen wie beim geschlossenen Pneumothorax und künstlich atmen, und vergleicht sie dann mit der normal aufgeblähten, atmenden Lunge, so findet man, dass die Zirkulation in der geschrumpften Lunge, wie das schon von *Bruns* beobachtet wurde, deutlich gestört ist, aber nicht so hochgradig wie bei der vollständig kollabierten Lunge.

12. Auch in situ ist die Zirkulationsstörung in der geschrumpften Pneumothoraxlunge deutlich vorhanden, was mit den Resultaten an der exstierpierten Lunge vollständig übereinstimmt.

13. Nach Versuchen mit der exstirpierten Lunge ist die Amplitude des Plethysmograms beim aufgeblähten Zustand kleiner, als beim geschrumpften, was mit den Ergebnissen der von *Cloetta* in situ vorgenommenen Versuche übereinstimmt. Aber die gleichzeitig registrierend gemessene Ausflussmenge ist an der aufgeblähten Lunge grösser. Wir können demnach nicht, wie *Cloetta* es tut, aus der Amplitudengrösse ohne weiteres auf eine Verbesserung oder Verschlechterung der Zirkulation schliessen, da die Bedingungen in der Lunge im Zustande der Aufblähung und der Schrumpfung gänzlich verschieden sind.

14. Um festzustellen, ob die mit Ringer-Lösung durchspülte Lunge eine bestimmte Zeit lang am Leben erhalten werden kann, wurde Adrenalininjektion in die Lungenarterie vorgenommen. Die Zu- und Ausflussmenge wurde dadurch deutlich vermindert und der Druck in der Lungenarterie erhöht.

15. Beim geschlossenen Pneumothorax am Menschen ist nach meiner Ansicht die Lunge gar nicht ruhiggestellt bei normaler Dicke des Mediastinums, deswegen ist in diesem Fall eine Entlastung der Lunge nicht durch Anlegung des Pneumothorax zu erzielen. Die Zirkulationsstörung an der Pneumothoraxlunge bedeutet eine Entlastung der Lungenfunktion, wie es von *Bruns* ausgesprochen worden ist, und ich schliesse mich daher seiner Ansicht an, dass die erwähnte Zirkulationsstörung auf den Heilungsvorgang in der tuberkulösen Lunge von günstigem Einfluss sein kann.

Zum Schluss ist es mir angenehme Pflicht den Herren Professoren Dr. *H. Miyake*, Dr. *M. Ishihara* und Dr. *M. Itagaki* für die mir gütigst gewährte Leitung und vielfachen Rat meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) K. Abe, Tohoku-igaku-zashi. Bd. 4. No. 2. 1919.
2) Bastianelli, Surg., Gynec. & Obst., Jan. 1919.
3) Bettman, Surg., Gynec. & Obst., Vol. 35, No. 4, 1922.
4) Bowditsch u. Garland, Journ. of Physiol., Vol. 2, p. 91—109.
5) Brauer, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 13.
6) Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr., 1906.
7) Bruns, München. med. Wochenschr., 1912, No. 22.
8) Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr., 1912, No. 39.
9) Derselbe, Deutsche Arch. f. klin. Med., 1912. Bd. 108.
10) Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr., 1913, No. 3.
11) Bruns u. Sauerbruch, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1911, Bd. 33.
12) Burckhardt. Bruns' Beitraege z. Chir., 1918, Bd. 110.
13) Derselbe. Verhandl. d. Deutsch. Gesell. f. Chir., 1921, S. 117.
14) Derselbe. Bruns' Beiträge z. klin. Chir., Bd. 124, 1921.
15) Cloetta, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 1910, Bd. 63.
16) Derselbe, Ebenda, 1912, Bd. 66.
17) Derselbe, Ebenda, 1912. Bd. 70.
18) Derselbe, Arch. f. klin. Chir., Bd. 98.
19) Cloetta u. Sträuble, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm., Bd. 84.
20) De Jager, Arch. f. Physiol., 1879, 'd. 20.
21) Drachter, München. med. Wochenschr., 1919, No. 48.
22) Dreger u. Spannaus, Bruns' Beitr. z. klin. Chir., Bd. 6c.
23) Duval, War wounds of the lung. London, 1918.
24) Ebert, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 75, 1914.
25) Ehret, München. med. Wochenschr., 1915, No. 16.
26) Emanuele, Ref. im Zentralorgan f. d. ges. Chir. u. ihre Grenzgeb., Bd. 8. H. 3, 1920.
27) Fresacher, Med. Klin., No. 30, 1917.
28) Forlanini, München. med. Wochenschr., 1906.
29) Friedrich, Arch. f. klin. Chir., Bd. 82, 1907.
30) Funke u. Latschenberger, Arch f. d. ges. Physiol., Bd. 15, 1877.
31) Garre u. Quincke, Lungenchirurgie. Jena 1912.
32) Graetz, Ref. im München. med. Wochenschr., 1908.
33) Gerhardt, Zeitschr. f. klin. Med., 1904, Bd. 55. Ref. in Pathol. Physiol. von Rost.
34) Hegel u. Spehl, Deutsch. Arch. f. klin. Bed., 1912, Bd. 108. Zitiert in Bruns' Arbeit.
35) Henschen, Bruns' Beitraeg. z. klin. Chir., 1914, Bd. 90.
36) Hess, Med. Klin., 1915, 19.
37) Hiramatsu, Tokio-igakkai-zasshi 33. 10.
38) Hirsch, Zittiert in Rost' Pathologische Physiologie, S. 451.
39) Iijima, Nihon-Gekagakkai-zasshi 22.
40) Ishikawa u. Stahling, Journ. of Physiol., Vol. 45, 1913.
41) Iwanaga, Japana Centrarevuo Medicina 388-392. 1923.
42) Jehn u. Naegeli, Bruns' Beitraeg. z. klin. Chir., Bd. 114, 1919.
43) Kaliebe, Beitr. z. Pneumothoraxtherapie der Lungenschussverletzungen. Med. Klin., Bd. 38, 1918.
44) Knowlton u. Stahling, Journ. of Physiology, Vol. 44, 1912.
45) Kuno, Journ. of Physiol., Vol. 50, 1915.
46) Kure u. Hiramatsu, Tokyo-igakkai-zasshi 28, 7, 1914.

47) **Dieselbe**, Chugai-ijishimpo 879-882, 1916.
48) **Lichtheim**, Die Störung des Lungenkreislaufs u. ihr Einfluss auf den Blutdruck. 1876.
49) **Lohman u. Müller**, Zitiert in Rost' Patholog. Physiel.
50) **Majima**, Tokio-igakkai-zasshi 35, 6, 1921.
51) **Mislausky**, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 108. Zit. in Tiegerstedt's Physiologie des Kreislaufs.
52) **Morelli**, Physiologie. Sez. Prot., 1917, 24. Zittert von Bastianelli.
53) **Mosso**, Zit. in Tiegelstedt's Physiolog. des Kreislaufs.
54) **Muralt**, Beitr. z. Klin. d. Tbc., Bd. 18. Zit. im Handbuch d. ärztlich. Erfahrungen im Weltkriege, S. 704-705.
55) **Nötzel**, Arch. f. klin. Chir., Bd. 80. 1906.
56) **Ohmori**, Nisshin-Igaku 12, 3. 1922.
57) **Payr u. Franz**, Handbuch der Erfahrungen im Weltkriege, Chirurgie, Bd. 1.
58) **Poisseuille**, Zit. in Tiegerstedt's Physiol. d. Kreislaufs.
59) **Propping**, Arch. f. klin. Chir., Bd. 112.
60) **Quincke u. Pfeiffer**, Arch. f. Anatom. u. Physiol., 1871.
61) **Rode**, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 107, 1913. Zit. in Bruckhardt's Arbeit.
62) **Romanoff**, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 64.
63) **Rost**, Pathologische Physiologie des Chirurgen. Leipzig 1920.
64) **Sackur**, Virchow's Arch., Bd. 150, 1897.
65) **Sauerbruck**, Chirurgie der Brustorgane, Bd. 1, 1920.
66) **Schafer**, Quart. Journ. Med., Vol. 13, 1919.
67) **Shingen**, Beitr. z. Klin. d. Tbc., 1908. Ref. im München. med. Wochenschr., 1908.
68) **Tendeloo**, Zit. in Rost's Patholog. Physiolog.
69) **Tiegel**, Bruns' Beitr. z. klin. Chir., Bd. 76.
70) **Tiegerstedt**, Physiologie des Kreislaufs.
71) **Derselbe**, Hanbuch der physiologischen Methodik.
72) **Walther**, Deutsche Zeitschr. f. Chir., Bd. 119, 1912.
73) **Wiggers**, Physiological reviews, 1921.
74) **Yugawa**, Dai-6-kai Nippon-Igakukai, Dai 2 bukai.
75) **Zuntz**. Pflüger's Arch., Bd. 17.

Aus der I. chirurgischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake) und dem physiologischem Institut (Direkter: Prof. Dr. Makoto Ishihara) der Kaiserlichen *Kyushu*-Universität zu *Fukuoka, Japan.*

Experimentelle Untersuchungen ueber die operative Lungenkollapstherapie.

Von

Dr. med. SHIDZUO KUMA.

(*Eingeliefert am 1. April 1924.*)

Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung.

Vor etwa 40 Jahren hat der Italiener *Forlanini* als erster die kunstliche Pneumothoraxtherapie für die Lungentuberkulose vorgeschlagen. Die Aufmerksamkeit der Mediziner wurde damals auf dieses grosse Problem auf dem Grenzgebiete der inneren Medizin und Chirurgie gelenkt. Es wurden von den verschiedensten Seiten zahlreiche klinische und experimentelle Unter-

suchungen vorgenomen und das Verfahren konnte sowohl genügend theoretisch begründet, als auch sein therapeutischer Wert anerkannt werden.

Trotzdem konnte die neue Methode sich lange Zeit hindurch nicht allgemein einbürgern und der Lungentuberkulosentherapie blieb nichts anderes als die alten Mittel der frischen Luft, des Sonnenlichtes, der Nahrung und Ruhe. Es ist daraus zu schliessen, dass dem Verfahren irgendwelche Nachteile anhafteten, und es dürfte daher keine vergebliche Anstrengung sein, nochmals eingehende theoretische Untersuchungen über dieses Verfahren anzustellen.

Vom Standpunkte der chirurgischen Tuberkulosetherapie sind zwei Wege, möglich die Lungentuberkulose anzugehen. Auf der einen Seite wird vorgeschlagen, den Krankheitsherd möglichst radikal zu entfernen, d. h. die Exstirpation eines Lungenlappens oder einer ganzen Lunge auszuführen. Auf der anderen Seite begnügt man sich damit die kranke Lunge funktionell durch Ruhigstellung zu entlasten, und zwar indem man durch Behinderung der Atmung auf der betr. Seite eine Schrumpfung herbeiführt. Diese letztere Methode bezeichnet man als die Lungenkollapstherapie. Die Totalexstirpation der betr. Lunge hat bis jetzt noch schwere Mängel aufzuweisen und ist als Therapie der Lungentuberkulose ein bedenkliches Verfahren, sodass heute die Lungenkollapstherapie das einzige chirurgische Mittel für die Lungentuberkulose darstellt.

Lungenkollapstherapie ist ein Sammelbegriff für eine Reihe von Verfahren, wie künsliche Pneumothoraxtherapie, extrapleurale Thorakoplastik, Pneumolyse und Plombierung, Phrenikotomie u. a. Alle bezwecken eine einseitige Schrumpfung der Lunge mit der Absicht, diese funktionell ruhigzustellen, und die theoretische Begründung ist die nämliche wie bei der Knochen - und Gelenk - Tuberkulose.

Der erste Faktor bei ber funktionellen Ruhigstellung ist die Behinderung der Atembewegungen. Dann kommt aber auch die Zirkulationsstörung in Frage, die zusammen mit dem erstgenannten Faktor die Heilung begünstigt. Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen ist es nun die verschiedenen Arten der Kollapstherapie vonseiten der Atmung und Cirkulation zu prüfen. Der erste Beitrag zu dieser Forschung ist in meiner vorangehenden Arbeit niedergelegt, die sich mit experimentellen Untersuchungen über die Atmung und Zirkulation der Pneumothoraxlunge befasst. In dieser Arbeit bringe ich nun zunächst unsere Ansicht über die künstliche Pneumothoraxtherapie, gegründet auf meine Resultate an der geschlossenen Pneumothoraxlunge des Hundes und Kaninchens. Sodann bringe ich vergleichende Untersuchungen der Atmung und Zirkulation bei der Thorakoplastik und Phrenikotomie am Hunde.

Endlich berichte ich über einige Versuche, um die Frage zu entscheiden, durch welche Methode die funktionelle Runigstellung der Lunge am' besten erreicht werden kann.

II. Literatur.

Die ersten Anfänge der Lungenkollapstherapie gründeten sich auf die Beobachtung, dass ein Pleauraexsudat und ferner ein glücklich überstandener spontaner Pheumothorax den ursprünglichen Herd günstig beeinflussen. 1882 wendete der Italiener *Forlanini* als erster die Kollapstherapie bei Lungentuberkulose klinisch an. Unabhängig von ihm berichtete 1898 der Amerikaner *Murphy* über die Anwendung der gleichen Methode. 1906 berichtete dann *Brauer* und *Spengler* über die klinische Verwertbarkeit dieser Methode und ihre Schüler *Bruns*, *Mosheim*, *Roth*, *Nitsch*, *Grätz* und *Shingu* begründeten die Methode auch wissenschaftlich, durch experimentelle Untersuchungen. Gleichzeitig, berichteten auch *Saugmann*, *Schmitt*, v. *Muralt* u. a. über zahlreiche klinische Erfahrungen und stimmten den oben genannten Autoren im allgemeinen bei.

Danach schien die künstliche Pneumothoraxtherapie endgültig begründet. Die künstliche Pneumothoraxtherapie ist von allen Arten der Kollapstherapie wohl die einfachste und zweckmässigste, allerdings nur für solche Fälle, in denen die Lunge frei beweglich ist. Bei Verwachsungen zwischen der Lungenoberfläche und der Brustwand jedoch ist die Methode nicht anwendbar, wie z. B. in den zahlreichen Fällen von Lungentuberkulose, in denen diese Verwachsungen vorhanden sind. Nachdem *Brauer* diese Erfahrung gemacht hatte, schlug er 1906 vor, in solchen Fällen sämtliche Rippen zu resezieren und zwar mit dem Zwecke der Ruhigstellung der Lunge wie beim einfachen Pneumothorax. Der erste, der die von *Brauer* vorgeschlagene Methode praktische durchführte, war *Friedrich*, der damit günstige Erfolge zu verzeichnen hatte. Das Verfahren wird daher *Brauer-Friedrich*'sche extrapleurale Thorakoplastik genannt. Da nun aber einige Fälle infolge des sehr grossen Eingrifes letal ausgingen, so wurden von verschiedenen Seiten technische Verbesserungen ausgearbeitet, von denen *Wilms*' Pfeilerresektion und *Sauerbruch*'s Paravertebralresektion die besten sind. Beide verbesserten Methoden verfolgen das Ziel, den operativen Eingriff möglichst zu reduzieren und doch gleichzeitig der Ruhigstellung des ursprünglichen Verfahrens nahezukommen. Bei Nichtanwendbarkeit des künstlichen Pneumothorax wurden weiterhin die Pneumolyse und Plombierung vorgeschlagen.

Die intrapleurale Pneumolyse ist zuerst von *Sauerbruch*, *Saugmann* und *Jessen* angewandt worden, musste aber wegen der zu grossen Blutungs- und Infektionsgefahr aufgegeben werden. *Schlange* empfahl dann die extrapleurale Pneumolyse, wobei *Tuffier* mit Fett und *Bär* mit Paraffin plombierten.

Stürtz gab 1911 die Phrenikotomie als Mittel zur Ruhigstellung des Unterlappens an, und *Sauerbruch* und *Schepelmann* glaubten nach klinischer Anwendung, sowie nach ihren experimentellen Ergebnissen diese Methode ebenfalls empfehlen zu dürfen.

Kurz gesagt hat man heute für Fälle ohne Verwachsungen, mit der künstlichen Pneumothoraxtherapie durchweg gute, ja ideale Resultate erzielt und es bestehen höchstens Meinungsverschiedenheiten über die Punktionsmethode nach *Forlanini* und *Saugmann* bezw. die Schnittmethode von *Brauer*. Für Fälle mit Verwachsung hingegen sind verschiedene Verfahren angegeben worden, die jedoch sämtlich kein gutes Resultat aufweisen können. Ich unterlasse es an dieser Stelle auf die einzelnen klinischen Berichte einzugehen und möchte in Folgendem nur kurz die theoretischen Untersuchungen besprechen. Wie schon erwähnt, soll durch die Ruhigstellung der Lunge eine Förderung des Naturheilvorganges erreicht werden. In der ruhiggestellten Lunge kann dem Krankheitsprozess eher Einhalt geboten werden, und der reaktive Schutz durch das umgebende Gewebe erhöht werden, so dass die ursprüngliche Krankheit zur Abheilung gebracht wird, was durch Bindegewebswucherung vollständig erreicht werden kann. Dieses letztere günstige Ergebnis ist von *Grätz*, *Wernecke*, *Kistler* u. a. an der Pneumothoraxlunge und von *Jehn* an der durch Thorakoplastik geschrumpften Lunge bestätigt worden. Man nimmt an, dass die Bindegewebswucherung als reaktive Erscheinung gegen die tuberkulöse Noxe durch die funktionelle Ruhigstellung, wie sie durch die Atemausschaltung erreicht wird, zustande kommt. *Bruns*, der beim Hunde nach Anlegung eines Pneumothorax die erwähnte Bindegewebswucherung erzeugen konnte, führt diese auf eine Reaktion gegen die Zirkulationsstörung zurück. Er sagt, dass die Zirkulationsstörung der Lungen ebenfalls eine funktionelle Entlastung des Organes herbeiführt.

Bruns und *Sauerbruch* unterbanden beim Hunde die A. pulmonaris und stellten danach starke Bindegewebswucherung fest. *Kawamura* konnte ihr Resultat bestätigen. Duch Unterbindung der Lungenvene rief *Tiegel* gleichfalls deutliche Bindegewebswucherung hervor. *Sauerbruch* ist der Ansicht, dass die Unterbindung der Lungenarterie und die der Lungenvene die gleiche Bedeutung für die funktionelle Entlastung der Lunge haben wie die Zirkula-

tionsstörung der Pneumothoraxlunge, und dass die durch diese Zirkulationsstörung hervorgerufene Bindegewebswucherung den natürlichen Heilungsvorgang fördert. Da jedoch die Ansichten über die Zirkulationsstörung der Pneumoraxlunge geteilt sind, indem *Cloetta* die erwähnte Behauptung *Bruns'* ablehnt, berichtete ich in der vorangehenden Arbeit über meine experimentellen Untersuchungen, deren Ergebnisse die Ansicht *Bruns'* bestätigen.

III. Die künstliche Pneumothoraxtherapie vonseiten der Atembewegung der Pneumothoraxlunge.

Im allgemeinen wird angenommen, dass die Lunge bei einseitigem, geschlossenem Pneumothorax, infolge eigener Elastizität, nach dem Hilus zu schrumpft, und dass die so geschrumpfte Pneumothoraxlunge gar keine Atembewegungen ausführt und somit eine absolute Ruhigstellung des Organes herbeigeführt wird. *Muralt* ist der Ansicht, dass die geschrumpfte Lunge noch geringe Atembewegungen zeigt, obwohl auch er glaubt, dass ihre Funktion ganz erloschen ist. Nach den Resultaten meiner a. O. beschriebenen Verseche am Hunde liegen jedoch die Verhältnisse an der geschrumpften Pneumothoraxlunge wesentlich anders, d. h. die Lunge zeigt deutliche Atembewegungen und ist nicht funktionell ruhiggestellt, was davon herrührt, dass durch kompensatorische Verstärkung der Thoraxbewegungen grössere Schwankungen des Pleuradruckes herbeigeführt werden, die Lunge zur Mitbewegung zwingen.

Da die Verhältnisse beim Hunde denen beim Menschen nicht gleich sind, so dürften natürlich die Resultate des Versuches am Hunde nicht ohne weiteres auf den Pneumothorax beim Menschen übertragen werden. Wir haben jedoch Grund dazu, die Resultate der Versuche am Hunde in folgenden Punkten auf den Menschen anzuwenden. Der Einfluss des Pneumothorax auf den lebenden Organisms hängt innig zusammen mit seiner Beziehung zum Mediastinum. Die Gefahr des Spannungspneumothorax sowie des Mediastinalflatterns hängt von der Stärke und Dicke des Mediastinums ab. Es ist z. B. das Mediastinum des Kaninchens relativ dick und es kann die Thorakotomie ohne Druckdifferenzapparat gefahrlos ausgeführt werden. Hingegen ist beim Hunde das Mediastinum weit dünner und es kann deshalb ein offener Pneumothorax ohne Druckdifferenzapparat nicht ohne Gefahr angelegt werden. Beim Menschen liegen die Dinge ganz ähnlich in dieser Beziehung, und es wird beim Hund sowie beim Menschen eine Zirkulationsstörung und eine Atemstörung auf der anderseitigen Lunge durch das Mediastinalflattern herbeigeführt.

Der eben erwähnte Unterschied zwischen dem Hund und Kannichen gegenüber dem offenen Pneumothorax, kann es ebenso für den geschlossenen

geltend angenommen werden. Tatsächlich konnte ich mittels direkter Boebachtung durch ein gläsernes Fenster an der Brustwand und mittels Russinhalation nachweisen, wie es in der vorangehenden Arbeit berichtet worden ist, dass die geschrumpfte Lunge bei einseitigem, geschlossenem Pneumothorax am Kaninchen im Gegensatz zum Hunde keine Atembewegung ausführt, welcher Unterschied auf Verschiedenheiten in der Dicke des Mediastinums und in der kompensatorischen Atembewegung des Thorax zurückzuführen ist.

Die obenerwähnten Unterschiede zwischen dem Mediastinum des Kaninchens und des Hundes können wir auch beim Menschen studieren. Diese Sachschlage werden wir am deutlichsten an extremen Fällen erkennen können. Beim gesunden Menschen lässt sich, wie gesagt, ohne Druckdifferenzapparat die Thorakotomie nicht ohne Gefahr ausführen, während wir wissen, dass bei Pyothorax ein offener Pneumothorax ohne weiteres angelegt werden kann. Im letzteren Falle ist durch Verdickung des Mediastinums das Flattern fast vollständig aufgehoben, daher erwähnte Zirkulationsstörung, sowie die Atemstörung an der anderen Seite nicht auftreten. Je nach der Dicke des Mediastinums fallen also beim Tier wie beim Menschen die Wirkungen des Pneumothorax auf den Organismus anders aus. Am gesunden Menschen muss die Wirkung des geschlossenen Pneumothorax als ähnlich wie am Hund betrachtet werden, während dieselbe an einem Menschen mit verdicktem Mediastinum ganz anders aufgefasst werden muss.

Die Resultate der Versuche am Kaninchen dürfen also nicht auf Fälle von normalem Mediastinum beim Menschen angewendet werden, und ebenso ist es fraglich, ob die Versuchsergebnisse beim Hunde ohne weiteres auf eine tuberkulös erkrankte Lunge bezogen werden dürfen. Dass je nach dem Grad der Verdickung des Mediastinums bei Lungenturberkulose das Verhalten der Pneumothoraxlunge verschieden ausfallen kann, ist nach dem Gesagten berechtigt anzunehmen. In Fällen von hochgradiger Verdickung kann, wie erwähnt, die Thorakotomie ohne Gefahr ausgeführt und ebenso ein genügend Druck hoher zur Schrumpfung und Ruhigstellung der Lunge beim geschlossenen Pneu mothorax angewendet werden. In diesen Fällen ist daher meines Erachtens die Pneumothoraxtherapie angezeigt.

Die kompensatorische Atembewegung des Thorax kommt beim Hunde viel stärker vor als beim Kaninchen, was wie erwähnt sich daran beteiligt, dass eine Ruhigstellung der geschrumpften Lunge beim geschlossenen Pneumothorax am ersteren nicht gelingt. Da nun jene kompensatorische Fähigkeit am Menschen ebenso gut wie am Hunde entwickelt ist, muss man auch dieses Moment berücksichtigen, um die Lunge bei der Pneumothoraxtherapie möglichst

ruhig bleiben zu lassen. Bekanntlich variiert die Fähigkeit der kompensatorischen Thoraxbewegung sehr; diese kann man mit der Differenz des Maximum und Minimums des Brustumfanges messen. Ich glaube also, dass vor der Anwendung des künstlichen Pneumothorax wir gut tun, uns Daten über die Verhältnisse des Brustumfanges zu verschaffen, und dass diese Therapie nicht an Kranken zu empfehlen ist, bei welchen jene kompensatorische Fähigkeit nicht genug beeinträchtigt ist.

IV. Ueber den Einfluss der extrapleuralen Thorakoplastik und der Phrenikotomie auf die Atmung der betr. Lunge.

Seit 40 Jahren ist man der Ansicht, dass die Pneumothoraxtherapie mit der künstlichen Kollapsbehandlung die beste Methode sei, die Lunge ruhigzustellen. Da nun nach meinen vorliegenden Untersuchungen diese Wirkung des künstlichen Pneumothorax zum mindesten problematisch ist, so dürfte es ebenso wichtig wie interessant sein, zu studieren, wie es mit den übrigen Methoden der Kollapstherapie sei.

1. Versuche über die extrapleurale Thorakoplastik.

An 2 Hunden führte ich einseitig die Resektion sämtlicher Rippen, nach *Brauer* und *Friedrich* aus. Darauf trat hochgradige Atemnot ein; ein Tier ging nach einer Stunde, das andere nach etwa 12 Stunden infolge starken Flatterns der Brustwand und des Mediastinums ein. Dieses Ergebnis stimmt mit den am Menschen gemachten Erfahrungen überein, wie sie von verschiedenen Autoren beschrieben worden sind. Ist jedoch, wie z. B. beim Pyothorax das Mediastinum erheblich verdickt, so wird keine Gefahr bestehen.

Die von *Sauerbruch* angegebene paravertebrale Thorakoplastik zum Zwecke einer möglichsten Erleichterung der obenbenannten Operation konnte ich an 2 Hunden gefahrlos ausführen und die Atmung der betr. Lunge wie bei der künstlichen Pneumothoraxlunge, registrieren. Zunächst gebe ich hier eine kurze Beschreibung der Methode.

An einem Hunde wurden 10 - 11 Rippen je 5 cm lang in der linken Paravertebral-Linie reseziert und unter künstlicher Atmung linksseitige Thorakotomie ausgeführt. Alsdann wurde der sorgfältig präparierte Bronchus am Lungenhilus an möglichst zentraler Stelle unterbunden. Dicht unterhalb der Unterbindungsstelle wurde eine geeignete Kanüle luftdicht mit Ligatur in den Bronchus eingeführt, durch welche die Atmung der betr. Lunge stattfinden sollte. Auf die Kanüle wurde ein geeignetes Gummirohr aufgepasst und durch die Thoraxwand nach aussen geführt. Hierauf wurde die Thoraxwand luftdicht

verschlossen. Aus der Thoraxhöhle wurde dann mittels Aspirators soviel Luft entfernt, dass die Lunge wieder normal aufgebläht wurde. Dadurch wurde erreicht, dass die linke Lunge durch das die Thoraxwand durchbohrende Gummirohr, die rechte Lunge aber durch eine in die Tracheotomieöffnung eingeführte Kanüle atmen konnten. Beide Atmungskanülen wurden mit je einem T-Rohr verbunden. Der seitliche Schenkel des letzteren war mit einem *Marey*'schen Tambour verbunden, der freie Schenkel war teilweise zugeschraubt, so dass die Atembewegung durch den Tambour registriert wurde und doch keine Atennot entstand, und die beiden Tambours zeigten gleich grosse Excursion bei gleich starker Atembewegung an, was alles schon vor dem Versuche genau ausprobiert worden war.

Auf solche Weise wurden die Atemkurven von der gesunden sowie operierten Seite registriert. Bei Vergleich dieser beiden Atemkurven zeigte sich, dass die durch die Thorakoplastik geschrumpfte Lunge noch deutlich atmte, die Amplitude der Atembewegung aber viel kleiner war. (Fig. 1).

Es war also in der betr. Lunge doch noch bis zu einem gewissen Grade Atmung vorhanden, m. a. W., im Zustande unvolkommener Schrumpfung ist die Atmung bis zu einem gewissen Grade eingeschränkt und es findet demnach eine gewisse funktionelle Entlastung statt.

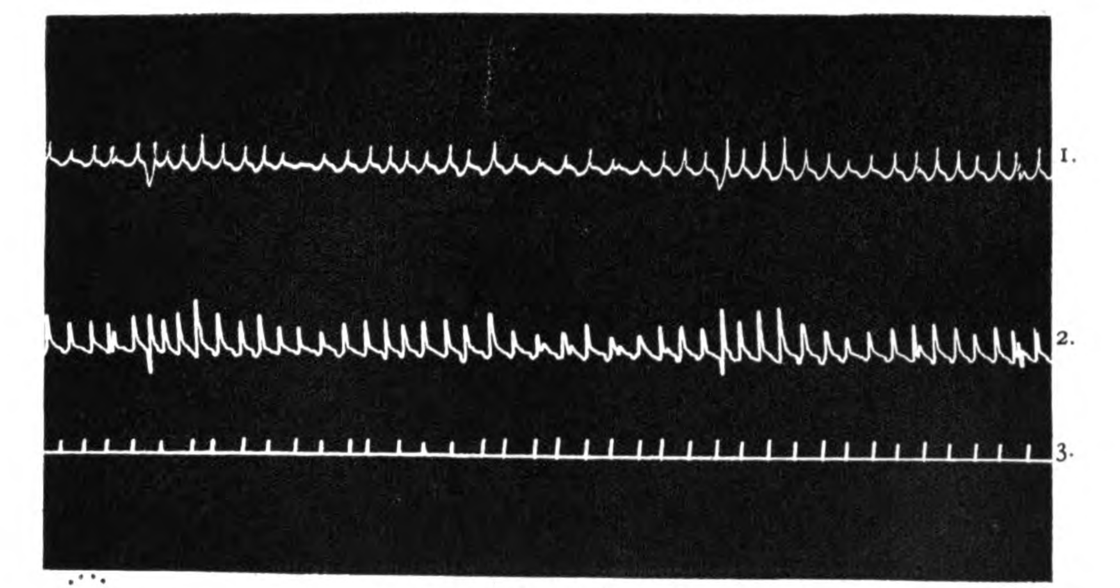
2. Versuche über Phrenikotomie.

Weiter führte ich an 2 Hunden im Halsteil einseitig Phrenikotomie aus. Es wurde die Atmungsamplitude der beiden Lunge registriert und verglichen, wie bei der oben beschriebenen Thorakoplastik. Es zeigte sich nur ein sehr geringer Unterschied zwischen den beiden u. zw. war die Amplitude der Phrenikotomie-Seite etwas kleiner als die der nicht operierten Seite. Es ist also die Lunge durch die Phrenikotomie nur in sehr geringem Grade funktionell entlastet, sodass der Phrenikotomie ein, wenn auch nur geringer klinischer Wert, nicht abgesprochen werden kann. (Fig. 2).

V. Vergleich der verschiedenen Arten der Kollapstherapie vonseiten der Zirkulationsstörung.

Das Lungengefässystem zerfällt bekanntlich in das Pulmonalsystem und das Bronchialsystem, welch letzteres das Lungengewebe ernährend versorgt. Die grosse Menge des Blutes der Pulmonalgefässe stellt eine passive Belastung des Lungengewebes dar. Eine Störung im Pulmonalkreislauf bedeutet also eine funktionelle Entlastung des Lungengewebes und ist demnach in der Tat

Fig. 1. Hund, männlich. 18.5 kg.



1. Atmung d. Operationsseite. (l.)
2. Atmung der gesunden Seite. (r.)
3. Zeitmarkierung = 3 Sekunden.

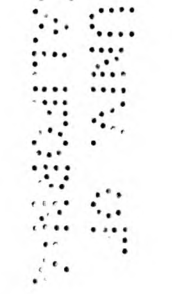
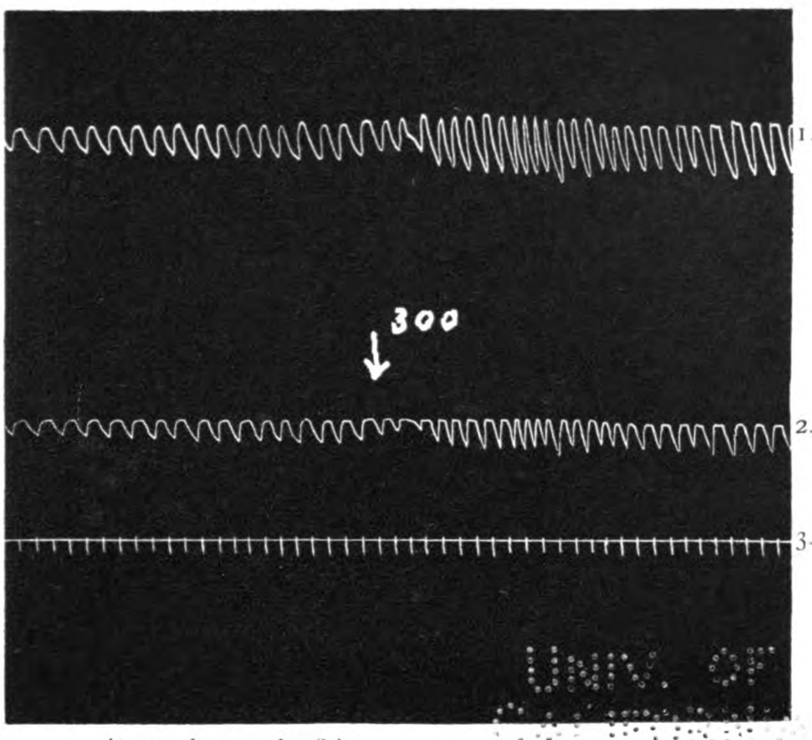


Fig. 2. Hund, männlich. 16.0 kg.



1. Atmung der gesunden Seite.
2. Atmung der Operationsseite.
3. Zeitmarkierung = 2 Sek.

Bei ↓ wurde ein geschlossener Pneumothorax an der phrenikotomierten Seite angelegt (300 ccm. Lufteinblassung). Die Atmung wird dadurch nicht kleiner, im Gegenteil grösser wegen der eintretenden stärkeren kompensatorisehen Thoraxbewegung.

bei Lungentuberkulose günstiger Wirkung, und zwar ist der Grad der Zirkulationsstörung massgebend für die funktionelle Entlastung analog den Verhältnissen bei der Atemstörung. Danach wollen wir nun den Wert der einzelnen Arten der Kollapstherapie bestimmen.

Aus meiner vorangehenden Arbeit geht hervor, dass eine Zirkulationsstörung bei der Pneumothoraxlunge vorhanden ist. Bei meinen verschiedenen Durchströmungsversuchen an der exstirpierten Lunge wurde ein gewisser Zusammenhang swissen der Zirkulation einerseits dem Schrumpfungsgrade und der Atmung andererseits konstatiert. Es verhält sich nämlich die Zirkulationsstörung proportional dem Schrumpfungsgrade, und die Atmung wirkt bei der Einatmung bluteinsaugend in die Arterien und bei der Ausatmung blutauspressend aus den Venen. Der Einfluss der Atemzahl und der Amplitudengrösse auf die Zirkulation ist relativ gering. Die Ausflussmenge der atmenden Lunge ist gleich derjenigen der geblähten ruhiggestellten Lunge bei mittlerem negativem Druck.

Vergleichen wir nunmehr die Verhältnisse der Zirkulationsstörung beim Pneumothorax, der Thorakoplastik und der Phrenikotomie. Ueber die Zirkulationsstörung bei der Pneumothoraxlunge habe ich experimentelle Studien angestellt, welche in meiner vorangehenden Arbeit mitgeteilt worden sind. Wie dort erwähnt, atmet beim künstichen Pneumothorax die geschrumpfte Lunge deutlich weiter und deswegen ist, nur vonseiten der Zirkulationstörung die Pneumothoraxtherapie bei Lungentuberkulose von Bedeutung. Jedoch ist diese Zirkulationsstörung geringeren Grades im Vergleich zur vollständig kolabierten Lunge und die Pneumothoraxlunge ist demnach in dieser Hinsicht weiterer Entlastung fähig. Bei der *Sauerbruch*'schen paravertebralen Rippenresektion ist die Lunge ebenfalls unvollständig geschrumpft, dementsprechend die Zirkulation in gewissem Grade gestört, die Amplitude der Atmung und die Stromschwankungen des Blutes durch den Atmungsmechanismus aber kleiner, als beim Pneumothorax. Bei der Phrenikotomie ist die Zirkulation weit weniger gestört und die respiratorischen Stromschwankungen zeigen nur eine geringere Abnahme.

VI. Durch welche Methode erreichen wir die beste funktionelle Entlastung der Lunge?

Das Ziel der Lungenkollapstherapie ist vollständige Ruhigstellung des Organs und Herstellung einer möglichst hochgradigen Zirkulationsstörung, wobei es von grösster Bedeutung ist, den operativen Eingriff nach Möglichkeit klein zu gestalten. Die bisher vorliegenden einzelnen Arten der Kollaps-

therapie treffen in gewissen Punkten das Richtige, aber wie oben dargestellt sind die Resultate noch wenig befriedigend. Es gelang mir aber eine gute funktionelle Entlastung der Lunge zu erreichen und zwar durch Kombination des künstlichen Pneumothorax mit der partiellen Thorakoplastik. Schon von *Sauerbruch* ist eine Methode unter der genannten Bezeichnung vorgeschlagen und am Menschen ausgeführt worden. Mein Ausgangspunkt und meine theoretische Begründung weichen jedoch von *Sauerbruch* wesentlich ab. Dieser hält das besagte Verfahren nur in den Fällen für angebracht, in denen eine Verwachsung eines Lungenlappens mit der Thoraxwand besteht. Er resezierte in diesen Fällen die der Verwachsungsstelle entsprechenden Rippen zur Mobilisierung des betr. Lungenlappens und liess die nicht verwachsenen Partieen durch künstlichen Pneumothorax schrumpfen. War keine Verwachsung vorhanden, so wandte er das Verfahren nicht an. Meine Methode habe ich auf ganz andere theoretische Ueberlegungen gegründet und ich werde versuchen durch folgende Versuche meinen Standpunkt in dieser Beziehung klarzustellen und den Wert meiner Ergebnisse klarzulegen.

1. Ueber die kompensatorischen Atembewegungen des Thorax und über die Druckschwankungen in der Thoraxhöhle.

Wie bereits festgestellt, zeigt die geschrumpfte Pneumothoraxlunge beim Hunde die Tendenz ruhig zu stehen, wird aber durch die kompensatorische Verstärkung der Thoraxbewegungen zum Weiteratmen gezwungen.

Es bestehen innige Beziehungen zwischen den Thoraxbewegunen und den verstärkten Druckschwankungen innerhalb des Thorax, sie sind einander proportional. Bei Anlegung eines Pneumothorax ist die kompensatorische Verstärkung der Thoraxbewegung schwer zu vermeiden. Um aber die dabei eintretende Vergrösserung der Druckschwankungen innerhalb des Thorax reduzieren zu können, stellte ich folgende Experimente an 3 Hunden an.

Es wurden nämlich einseitig 5 Rippen, jede in etwa 5 cm Länge reseziert. Dann wurden die Atembewegungen des oberhalb des resezierten Teils mit Hülfe des *Marey*'schen Pneumographen und die Druckschwankungen der Thoraxhöhle mit Hülfe eines Hg-Manometers registriert. Wurde nun ein geschlossener Pneumothorax an der operierten Seite angelegt, so trat eine deutliche Verstärkung der Thoraxbewegungen ein, während die Druckschwankungen kaum eine Veränderung erlitten. (Fig. 3).

Durch teilweise Mobilisierung der einen Thoraxwand wird also die kompensatorische Verstärkung der Druckschwankungen erheblich gehemmt, im Gegensatz zum einfachen geschlossenen Pneumothorax. Es fragt sich nun,

Fig. 3. Hund, männlich. 9.5 kg.

a b c

1.

2.

3.

1. Intrathorakaldruck.
2. Atembewegung des Thorax.
3. Zeitmarkierung = 3 Sek.
a. Lufteinblasung (200 ccm).
b. " (weiter 200 ccm).
c. Luftentleerung.

wie die geschrumpfte Lunge sich in diesen Fällen in Bezug auf die Atmung verhält.

2. Direkte Beobachtung der geschrumpften Lunge.

Um diese Frage zu lösen, versuchte ich zuerst an 2 Hunden, die Lunge direkt zu beobachten. Nämlich, nach der erwähnten partiellen Thorakoplastik wurde ein luftdicht abgeschlossenes Celluloidfenster an der Thoraxwand, wie es in meiner vorangehenden Arbeit geschildert ist, hergestellt und durch dieses Fenster wurde die geschrumpfte Lunge bei verschiedenen Graden des Pneumothorax beobachtet. Schon bei geringgradigem Pneumothorax war die Lunge deutlich geschrumpft und zeigte bereits eine erhebliche Störung der Atembewegungen. Bereits bevor der Innendruck die Höhe des atmosphärischen Drucks erreichte, trat eine fast vollständige Schrumpfung und Ruhigstellung der Lunge ein, und die Farbe der Lungenoberfläche war dunkel blau-rot wie beim offenen Pneumothorax.

3. Atemregistrierung der geschrupften Lunge.

Es ist anzunehmen, dass die Atemkurve dieser bei direkter Beobachtung ruhiggestellten Lunge eine gerade Linie darstellen werde. Nach meiner oben beschriebenen Methode registrierte ich an 5 Hunden, an welchen einseitig partielle Thorakoplastik und damit kombiniert Pneumothorax angelegt wurde, die Atembewegungen der geschrumpften Lunge an der operierten Seite und diejenige der nicht geschrumpften Lunge an der anderen Seite getrennt. Bei allen ergab es sich, dass schon bei geringgradigem Pneumothorax die Atembewegung der geschrumpften Lunge deutlich beeinträchtigt wurde und diese Beeinträchtigung desto stärker hervortrat, je grösser die Lufteinblasung war. Bei Annäherung an den atmosphärischen Druck trat zwar eine Aufhebung der Atmung ein, aber dabei zeigte auch die anderseitige Lunge eine Verkleinerung der Atembewegung, so dass das Tier nach einer gewissen Zeit wegen Dyspnoe eingehen musste. (Fig. 4.) Dass bei schwächerem Grad des Pneumothorax aber diese Operation nicht lebensgefährlich ist, konnte ich an 2 anderen Hunden bestätigen, welche lange Zeit nach der Operation ohne Störung lebten.

4. Befund der geschrumpften Lunge nach Russinhalation.

Es ist interessant bei der partiellen Thorakoplastik kombiniert mit Pneumothorax den Zustand der geschrumpften Lunge nach der Russinhalation zu beobachten. An 3 Hunden stellte ich diese Versuche mit derselben Methode an, welche ich bei der Untersuchung des einfachen Pneumothorax

anwendete und in meiner vorangehenden Mitteilung geschildert worden ist. An allen Versuchstieren war entgegen dem Befunde beim einfachen Pneumothorax der Russniederschlag in der geschrumpften Lunge deutlich geringer, besonders in den Alveolen der Randpartien, als in der Lunge der anderen Seite. Dieser Befund stimmt gut überein mit den eben erwähnten Ergebnissen der Atemregistrierung und der direkten Beobachtung. (Fig. 5)

5. Zusammenfassung.

Die Befunde der obigen 4 Versuche stimmen untereinandea gut überein. Bei der kombinierten Methode des Pneumothorax und der partiellen Thorakoplastik ist also vollkommenere Ruhigstellung der Lunge zu erzielen, als durch einfachen Pneumothorax und andere Methoden. Dieses Resultat ist in der durch partielle Mobilisierung der Thoraxwand erreichten Verminderung der Druckschwankungen in der Thoraxhöhle zu suchen, welche sonst infolge der kompensatorischen Verstärkungen der Thoraxbewegungen ebenso verstärkt auftreten müssen.

Die Lunge ist dabei ziemlich hochgradig geschrumpft, deswegen muss eine starke Störung der Zirkulation vorliegen. So ist auch von diesem Gesichtspunkt aus meine Methode als therapeutisch günstig zu betrachten. Auf Grund vorstehender Ergebnisse halte ich mich für berechtigt, von den verschiedenen Methoden der Kollapstherapie, die alle eine möglichste Ruhigstellung der erkrankten Lunge anstreben, das kombinierte Verfahren des Pneumothorax mit der partiellen Thorakoplastik als dasjenige zu bezeichnen, welches dem gewünschten Ziele am nächsten steht. Obzwar bei diesem Verfahren der operative Eingriff unvermeidlich grösser ist als beim einfachen Pneumothorax, lehren uns die weit besseren Resultate des ersteren inbezug auf die funktionelle Entlastung doch die kombinierte Methode vorzuziehen.

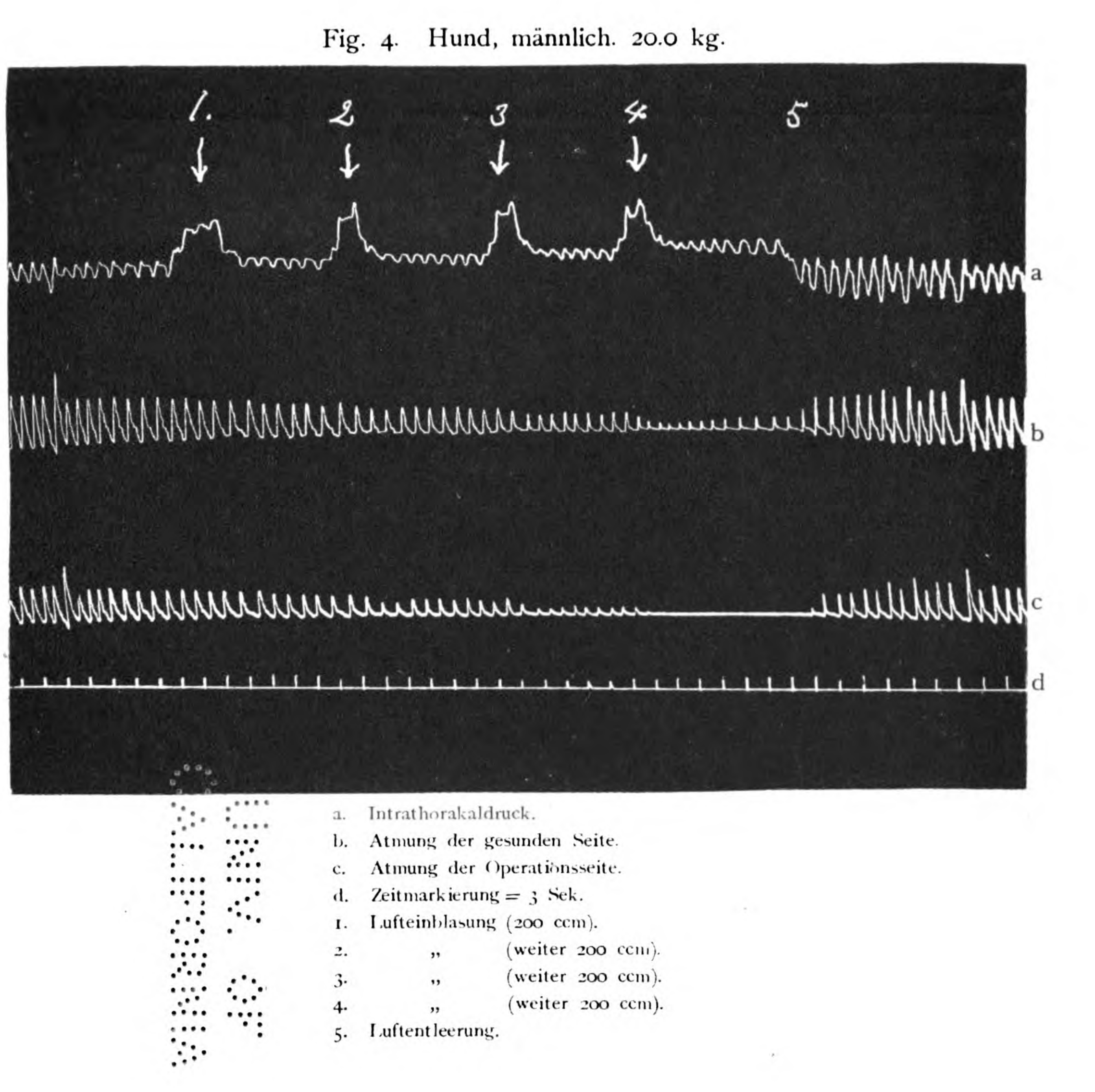
VII. Schluss.

1) Da die Verhältnisse des Pneumothorax beim Hunde, wie ich in der vorangehenden Arbeit ausführlich darlegte, ähnlich liegen wie beim Menschen, so sind die Ergebnisse der Versuche am Hunde für den gesunden Menschen direkt zu verwerten.

2) Der Einfluss des künstlichen Pneumothorax beim Menschen ist verschieden, je nachdem das Mediastinum gesund oder durch krankhafte Prozesse verdickt ist.

3) Versuche am Kaninchen, das angeboren ein dickes Mediastinum besitzt, ergeben sowohl bei Beobachtung durch das Glasfenster in der

Fig. 4. Hund, männlich. 20.0 kg.



a. Intrathorakaldruck.
b. Atmung der gesunden Seite.
c. Atmung der Operationsseite.
d. Zeitmarkierung = 3 Sek.
1. Lufteinblasung (200 ccm).
2. „ (weiter 200 ccm).
3. „ (weiter 200 ccm).
4. „ (weiter 200 ccm).
5. Luftentleerung.

Fig. 5. Hund, weiblich. 10.0 kg.

a. operierte Seite. (l.)
b. gesunde Seite. (r.)

Thoraxwand, als auch bei der Russinhalation Befunde, die mit den Ergebnissen anderer Autoren übereinstimmen.

4) Es wurde experimentell nachgewiesen, dass der Grund für die Verschiedenheit in den Befunden der Pneumothoraxlunge beim Hunde einerseits und beim Kaninchen andererseits in dem Unterschied an der Dicke des Mediastinums und an der kompensatorischen Fähigkeit der Thoraxbewegungen zu suchen ist.

5) Diese beiden Faktoren müssen m. E. bei Anwendung der künstlichen Pneumothoraxtherapie beim Menschen berücksichtigt werden; d. h. also die Dicke des Mediastinums und die kompensatorische Fähigkeit der Thoraxbewegungen.

6) Bei der extrapleuralen Thorakoplastik ist die Lunge im Zustande unvollständiger Schrumpfung und zeigt nur eine geringgradige Verkleinerung der Atmungsamplitude.

7) Bei der Phrenikotomie ist die Schrumpfung noch unvollständiger und die Atembewegungen sind noch weniger beeinträchtigt.

8) Von Bedeutung ist, dass unter den verschiedenen Methoden der Kollapstherapie an dem Verfahren der künstlichen Pneumothoraxtherapie die Atemstörung bisher überschätzt wurde und dass vielmehr die Zirkulationsstörung als Argument für diese Methode herangezogen werden muss. Für die Lunge der Thorakoplastik und diejenige der Phrenikotomie ist auch eine Zirkulationsstörung deutlich nachzuweisen.

9) Kurz gesagt sind die bisherigen Methoden der Lungenkollapstherapie noch weit von ihrem Ziele entfernt, die Lunge funktionell zu entlasten. Um diesem näher zu kommen, empfehle ich die kombinierte Methode des Pneumothorax mit der partiellen Thorakoplastik. Von der unter gleicher Bezeichnung von *Sauerbruch* angegebenen kombinierten Methode ist aber sowohl meine theoretische Begründung als auch meine Indikationsstellung wesentlich anders.

10) Die Wirkungen des kombinierten Verfahrens untersuchte ich durch direkte Beobachtung der Lunge, Registrierung der Atemkurve und Russinhalation und konnte nachweisen, dass die Lunge dadurch vollständig geschrumpft und inbezug auf Atmung, sowie Zirkulation funktionell entlastet werden kann.

Am Schlusse auch dieser Arbeit möchte ich nicht verfehlen, den Herren Prof. Dr. *Miyake*, Prof. Dr. *Ishihara* und Prof. Dr. *Itagaki* für ihre liebenswürdige Leitung und Herrn Prof. Dr. *Takeya* für seine wertvollen Ratschläge meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Baer. Münch. med. Wochenschr., 1913, No. 29.
2) Braner. München. med. Wochenschr., 1906, No. 7.
3) Derselbe. Deutsch. med. Wochenschr., 1906, No. 17.
4) Bruns. Deutsch. med. Wochenschr., 1911, No. 18.
5) Derselbe. Münch. med. Wochenschr., 1912, No. 22.
6) Derselbe. Deutsch. med. Wochenschr., 1912, No. 39.
7) Derselbe. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1912, Bd. 108.
8) Derselbe. Deutsch. med. Wochenschr., 1913, No. 3.
9) Bruns u. Sauerbruch. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1911, Bd. 23.
10) Cloetta. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 1911, Bd. 66.
11) Derselbe. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 1910, Bd. 63.
12) Derselbe. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 1894, No. 70.
13) Forlanini. Münch. med. Wochenschr., 1894, No. 15.
14) Friedlich. Arch. f. klin. Chir., Bd. 87.
15) Derselbe. Deutsch. Zeitschr. f. Chir., Bd. 100.
16) Garre. u. Quincke. Lungenchirurgie, Jena 1912.
17) Graetz. Beitr. z. Klin. d. Tbc., Bd. 10. Ref. im Münch. med. Wochenschr., 1908
18) Heuschen. Bruns' Beitr. z. klin. Chir., 1914, Bd. 90.
19) Hirano. Nippon-Gekagakkai 1916.
20) Jessen. Münch. med. Wochenschr., 1913, No. 29.
21) Derselbe. Münch. med. Wochenschr., 1914, No. 15.
22) Kawamura. Deutsch. Zeitschr. f. Chir., Bd. 125
23) Kistler. Beitr. z. Kl. d. Tbc., Bd. 19. Zit. in Sauerbruch's Chir. d. Brustorgane.
24) Kroh. Münch. med. Wochenschr., 1922, No. 21.
25) Lange. Deutsch. Zeitschr. f. Chir., Bd. 169, 1922.
26) v. Muralt. Der künstlich. Pneumothorax, Berlin 1922.
27) Murphy. Journ. Americ. Med. Assoc., 1898. Zit in Sauerbruch's Chir. d. Brustorgane.
28) Nitsch. Beitr. z. Klin. d. Tbc., Bd 18. Zit in Sauerbruch's Chir.. d. Brustorgane.
29) Omi. Nippon-Gekagakkai-Zashi Septemb. 1914.
30) Derselbe. Nippon-Gekagakkai-Zashi Juni 1916.
31) Sasaki. Nippon-Gekagakkai-Zashi 1915.
32) Sauerbruch. Chirurgie der Brustorgane, Berlin 1920, Bd. 1.
33) Derselbe. Münch. med. Wochenschr., 1913. No. 19.
34) Derselbe. Bruns' Beitr. z. klin. Chir, Bd. 90.
35) Sauerbruch u. Elving. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde, Bd. 10, 1913
36) Saugmann. Zit. in Sauerbruch's Chirurg. d. Brustorgane, Bd. 1, S. 694.
37) Schepelmann. Arch. f. klin. Chir., Bd. 100, 1913.
38) Schlange. Zit. in Sauerbruch's Chirurg d. Brustorgane, Bd. 1.
39) Shingu. Beitr. z. Klin. d. Tbc., Bd. 11. Ref. im Münch. med. Wochenschr., 1908.
40) Spengler. Münch. med. Wochenschr., 1911, No. 9.
41) Stürtz. Deutsch. med. Wochenschr., 1911.
42) Tuffier. Zit. in Sauerbruch's Chirurgie d. Brustorgane. Bd. 1
43) Wilms. Münch. med. Wochenschr., 1913, No. 9.
44) Derselbe. Deutsch. Zeitschr. f. Chir., 1914, Bd. 129.

45) Derselbe. Münch. med. Wochenschr., 1914. No. 16.
46) " " " " 1911, No. 18.
47) " " " " 1913, No. 51.

(Aus der III. medizinischen Klinik der Kaiserlichen *Kiushu* Universität.
Direktor: Prof. Dr. Onodera.)

Experimentelle Untersuchungen über die tierische Wärme.

Von

KIZASHI YOSHINAGA.

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 29/9. 1924.*)

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Bei Beobachtung der Körpertemperatur der Maus mittels thermoelektrischer Nadel wurde ich darauf aufmerksam, dass ihre Schwankungen unter verschiedenen Einflüssen rasch und ausgiebig sind. Es erfordert nämlich bei den grösseren Tieren einen halben Tag um Temperaturveränderungen mässigen Grades zu erreichen und ihre Erholung zu verfolgen. Bei der Maus aber können wir in etwa 2 Stunden den ganzen Verlauf verfolgen. Ausserdem ist es nicht schwierig unter physikalischen oder pharmakologischen Einflüssen die Körpertemperatur um mehrere Grade zu verändern. Es ist daher bequem die Veränderungen der tierischen Körpertemperatur an der Maus zu studieren; und da die Maus so klein ist, so können wir mit kleinem Apparat den Gasstoffwechselversuch und die Kalorimetrie ausführen.

Freilich ist der Wärmehaushalt der Maus nicht derselbe wie der des Menschen, da aber die Maus ebenso wie der Mensch zu den Säugetieren gehört, so sind diese Studien gewiss nicht ohne Wert.

Bisher hat man bei dem Gasstoffwechselversuch oder bei der Kalorimetrie nur am Anfang oder am Ende des Versuchs die Körpertemperatur des Tieres gemessen; man hat die Temperaturkurve während des Versuches nicht registriert. Mit einem gewöhnlichen Quecksilberthermometer ist das ja auch nicht möglich, weil das Tier in der Respirationskammer oder dem Kalorimeter eingeschlossen ist und beide während des Versuches nicht geöffnet werden können. Für das Studium der tierischen Wärme aber ist gerade eine genauere Verfolgung der Temperaturkurve sehr wichtig, wie ich später noch darlegen will. Mit der thermoelektrischen Methode kann man aber diese Messungen ausführen.

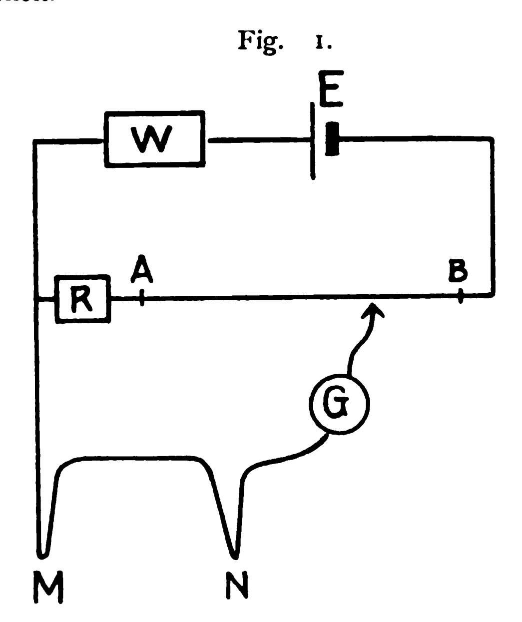
I. Abteilung. Messung der Körpertemperatur mittels der thermoelektrischen Nadel.

Am besten ist das Theroelement aus feinen Konstantan-Kupferdrähten zur Thermometrie geeignet. Die eine Lötstelle der Drähte wird durch ein Haarröhrchen bedeckt und in die Thermosflasche hineingesteckt, die mit schmelzenden Eisstückchen gefüllt ist. Die andere Lötstelle wird mit der Injektionsnadel geschlossen und zur Thermometrie gebraucht.

Leeds und Northrup's Galvanometer Type p ist wegen seiner durchschnittlich guten Empfindlichkeit zur Messung gebraucht worden. Man bereitet Akkumulator, Rheostat und Rheochord vor. Zur Messung der elektromotorischen Kraft habe ich die Kompensationsmethode gewählt. Sie erfordert, um schnell ausgeführt zu werden, einige Uebung.

Man steckt zuerst die thermoelektrische Nadel ins Wasser ein; die Temperatur desselben ist vorher bekannt. Die Messung ist vorschriftsmässig ausgeführt. Die Temperatur des Wassers wird dann auf dem Reochord markiert. Dasselbe Verfahren wird bei verschiedenen Temperaturen des Wassers wiederholt.

Fig. 1.



In der Figur bedeuten:

E... ...	... Akkumulator.	W...	... grosser Widerstand.
R... ...	... kleiner Widerstand.	A B	... Rheochord.
M und N	... Thermoelement.	G...	... Galvanometer.

Mit den folgenden Zahlenwerten konnte ich die Temperaturskalen von 31.2° bis 42.0° C auf das Rheochord übertragen.

E ... 2 Volt. W ... 1400 Ohm. R ... 0.8 Ohm.

A B... 0.312 Ohm pro Meter.

Das ist nur ein Beispiel. Diese Zahlenwerte sind je nach dem Bedürfnis verschieden.

Nachdem wir die Temperaturskalen auf dem Rheochord aufgezeichnet haben, ist die Thermometrie ausführbar.

Das *Clark*'schen Verfahren (The Journal of experimental medicine Vol. XXXV. No. 3. March 1. 1922) ist einfach, wenn die Temperaturschwankuugen keine grossen sind. Es handelt sich dabei um die Messung mit Stromausschlägen. Die eine Lötselle ist dabei nicht in Eiswasser gelegt, sondern in den Thermostaten von 37.5° C.

Ich gestatte mir an dieser Stelle den Herren Prof. *Kuwaki*, Prof. *Mori* und Prof. *Miyazaki* von der Technischen Abteilung der Kaiserlichen Kiushu-Universität für ihren gütigen Rat und Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

II. Abteilung. Der Einfluss der Aussentemperatur auf die Körpertemperatur der Maus.

1. Kapitel. Die normale Körpertemperatur der Maus.

Es ist zunächst wichtig die zu den Experimenten benützten Mäuse vorher einige Wochen lang selbst zu füttern, um zu beobachten, ob sie gesund sind. Es sind nur reife Mäuse zu meinen Versuchen benützt worden.

Für gewöhnlich fütterte ich die Mäuse um 9 Uhr Vormittags, und ich habe die Mäuse nach Belieben Hirse fressen lassen. Man beginnt den Versuch nach Mittag. Diese Einteilung ist sehr empfehlenswert, denn am frühen Morgen ist die Körpertemperatur der Maus niedrig und während des Vormittags steigt sie allmählich. In diesem Zustande der Veränderung kann man den Versuch nicht beginnen.

Mit den thermoelektrischen Nadeln wird die Temperatur der Peritonealhöhle und die des subkutanen Gewebes am Rücken gleichzeitig gemessen.

(1) Die Veränderungen der Körpertemperatur der Maus durch die Jahreszeit.

Die Körpertemperatur derMaus ist im Sommer hoch und im Winter niedrig. In einigen Fällen stieg die Temperatur bei einer Zimmertemperatur

von 35° C auf 40° C und erniedrigte sich auf 30° C bei einer Zimmertemperatur von 4° C.

Die folgende Tabelle zeigt die durchschnittliche Körpertemperatur in verschiedenen Jahreszeiten. Diese Temperaturen sind etwas niedrig, weil sie ausserhalb des Nestes gemessen wurden.

Zimmertemperatur.	Körpertemperatur. Bauchhöhle.	Körpertemperatur. Subcutan.	Zahl der Exp.
5 . . 14	33.2	31.2	17
15 . . 19	33.6	32.2	37
20 . . 24	35.3	33.8	23
25 . . 29	36.3	35.0	48
30 . . 35	37.6	36.7	18

Aus dieser Tabelle gehen zweierlei Tatsachen klar hervor: Erstens einmal ist zu ersehen, dass die Körpertemperatur der Maus bis zu einem gewissen Grade nach der Temperatur der Aussenwelt schwankt. Zum anderen aber sieht man, dass die Differenz der Temperaturen zwischen der Bauchhöhle und dem subkutanen Gewebe bei tiefer Aussentemperatur gross ist. Das ist eine Folge von einem direkten Einfluss der Aussentemperatur und einer Veränderung in dem Blutkreislaufe.

(2) Die Temperatur des Körperinneren und des Körperäusseren.

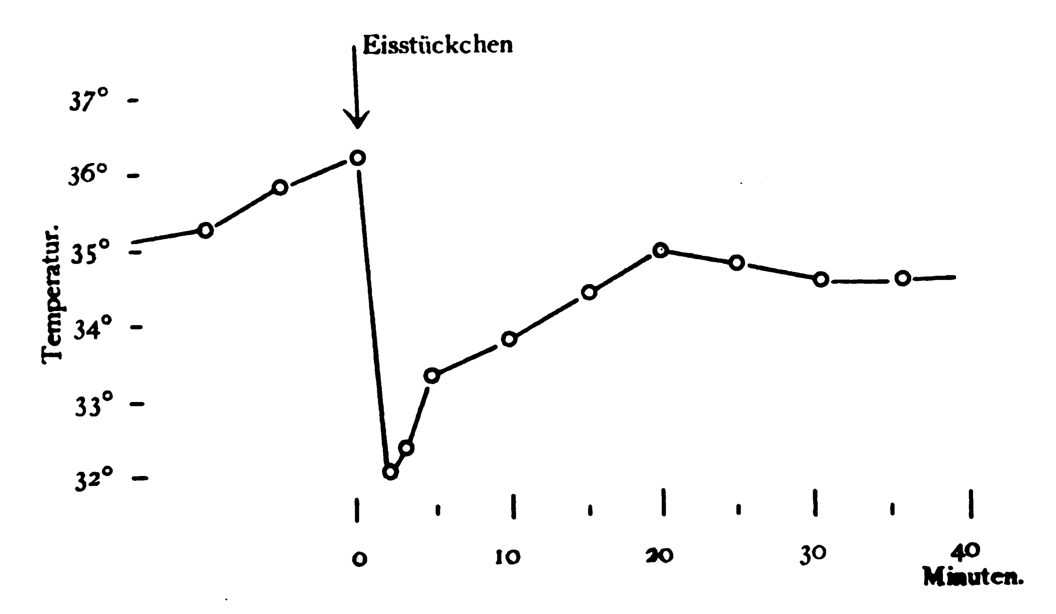
Verfolgt man die Temperatur des Körperinneren und die des Körperäusseren in einem Tiere unter verschiedenen Einflüssen, so erkennt man, dass die Temperaturen der beiden Stellen sich selbständig verhalten. Es zeigen sich Fälle, in denen die Temperaturen der beiden Teile auseinandergehen (diese sind in Kapitel 2 und 11 besprochen) und solche Fälle, in denen die Temperaturen der beiden Teile sich nähern (diese werden in Kapitel 11 besprochen).

2. Kapitel. Die Veränderungen der Körpertemperatur bei Erwärmung und Abkühlung.

a. Die Maus ist am Schwanz fixiert, die Temperatur wird am Rücken gemessen. Ein Eisstückchen so gross wie eine Fingerspitze wird dann unter den Bauch eingeworfen. Die gemessenen Temperaturen sind in Figur 2 dargestellt.

Fig. 2.

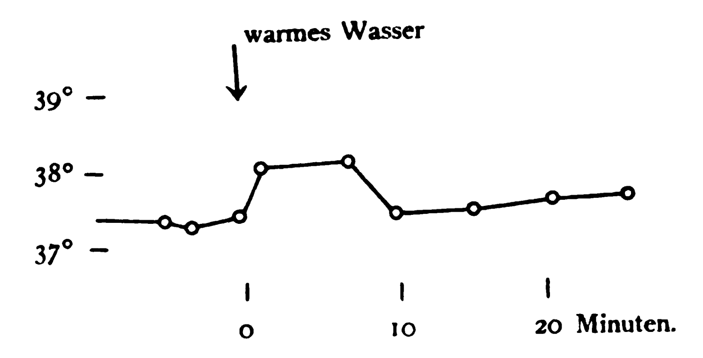
Maus. männlich 13.1 weiss u. braun. 27/IX 1922. 26.° C.



b. Die Maus ist fixiert. Die Temperatur wird nur am Rücken gemessen. Unter den Bauch wird warmes Wasser von 43° C eingegossen; darauf verändert sich die Temperatur am Rücken wie in Figur 3 dargestellt.

Fig. 3.

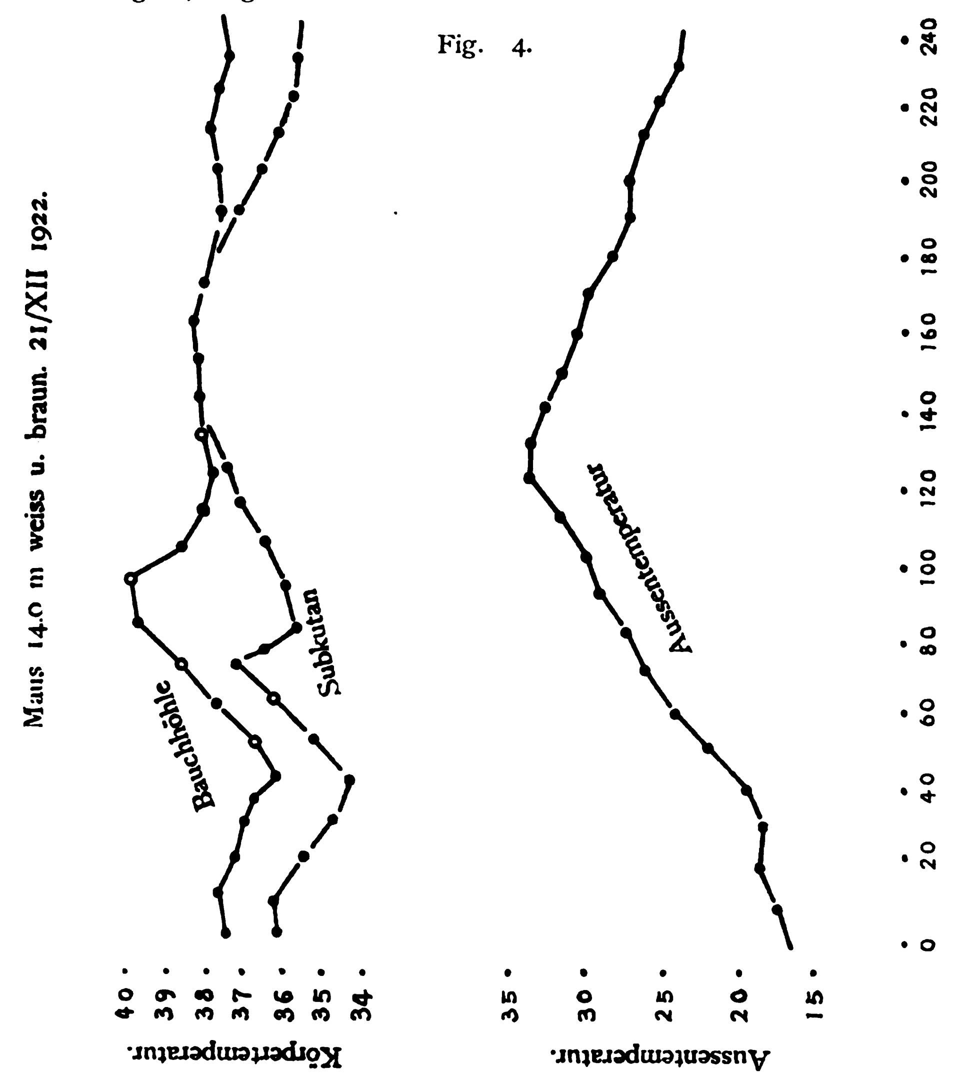
Maus. männlich 14.0 6/VII. 1922. 39° C.



Bisweilen beobachtet man im Anfang eine transitorische, geringe Erniedrigung der Temperatur, die vielleicht auf vaso-konstriktorische Wirkung des akuten Reizes zurückzuführen ist. Darauf zeigt sich erst die eigentliche Steigerung der Körpertemperatur.

c. Die Maus ist in einem Schrank eingeschlossen, dessen Temperatur sich von aussen her verändern lässt. Die Veränderungen der Temperaturen sind in Figur 4 dargestellt.

Fig. 4.



Aus diesem Versuche ergeben sich drei verschiedene Tatsachen:

1) Die Körpertemperatur der Maus schwankt im grossen und ganzen nach der Temperatur der Umgebung. Die Schwankung ist analog der klimatischen Schwankung.

2) Bei Erwärmung nähern sich die Temperatur des Körperinneren und die des Körperäusseren und umgekehrt. Die Ursache für diese Erscheinung ist zu suchen einerseits in einem direkten Einfluss der Aussentemperatur und andererseits in Veränderungen des Blutkreislaufes an der Körperoberfläche.

3) Im Beginn der Erwärmung beobachtet man transitorische Erniedrigung der Körpertemperatur. Diese beobachtete ich in 5 Fällen.

3. Kapitel. Allgemeines über die Wärmeregulation der kleinen warmblütigen Tiere.

In Kapitel 1 und 2 stellte ich fest, dass die Körpertemperatur der Maus nach der Temperatur der Umgebung schwankt. Ist denn die Maus ein poikilothermes Tier? Das ist doch wohl ausgeschlossen, da die Maus ein Säugetier ist! Wir müssen also auf dieses Problem etwas näher eingehen. Schliesslich aber ist diese Erscheinung kein Wunder, wenn wir wissen, dass alle kleinen Säugetiere sich gleich verhalten. Ich zitiere hier die Versuchsergebnisse von Martin[1].

Kaninchen. Körpergewicht 750 g.

Temperatur der Umgebung.	Körpertemperatur.	Kohlensäure pro Stunde in g.
5	37.5	1.426
10	38.0	1.038
20	38.7	.912
35	40.5	.766
40	41.6	.897

Fünf Eidechsen.

Temperatur des Bades.	Körpertemperatur im Mittel.	Kohlensäure in einer Stunde.
5	5.5	0.0246
9	9.2	.0790
15	15.2	.0981
20.5	20.4	.1023
25	24.5	.1193

30	29.3	.1440
35	34.8	.1840
39	38.5	.5454

Der Unterschied zwischen dem kaltblütigen und dem warmblütigen Tiere liegt hier also darin, dass 1) obgleich die Körpertemperatur auch des warmblütigen Tieres nach der Umgebung schwankt, sie darin doch ihre Grenzen hat. Dementsprechend ist die Temperatur der kaltblütigen Tiere beinahe der Temperatur der Umgebung gleich.

2) Bei den Kaltblütern wird die Abgabe der Kohlensäure mit der Erhöhung der Aussentemperatur allmählich vermehrt. Beim Warmblüter ist dieses Verhältnis umgekehrt, die Kohlensäureabgabe ist vermindert. Das weist auf die chemische Regulation im Tierkörper hin.

Wir können aus diesen Tatsachen schliessen, dass das kleine warmblütige Tier ohne Erfolg bestrebt ist die eigene Temperatur zu erhalten. Im gleichen Sinne sprechen die Versuchsberichte von Rubner[2], Schulz[3], Colasanti[4], Goto[5], und Anderen.

Beim Warmblüter niederer Stufe ist das Wärmeregulationsvermögen unvollkommen entwickelt. Mit aufsteigender Entwickelung haben die Warmblüter erst das ausgeprägte Wärmeregulationsvermögen.

4. Kapitel. Die Veränderungen des Stoffwechsels durch die Jahreszeit.

Ich spreche hier nicht vom Gesamtstoffwechsel, sondern ich beschränke mich auf die Kohlensäureausscheidung. Es wurden im Frühling und Sommer nach der w. u. im Kapitel 12 beschriebenen Methode, aus einer Reihe von Versuchen die folgenden Ergebnisse gezeitigt:

Zimmertemperatur	Kohlensäureabgabe pro Stunde und pro 10 g des Körpergewichts.	Zahl der Experimente.
20	0.1430	1
21	0.1417	5
22	0.1247	7
23	0.1134	1
24	0.1297	2
25	0.1176	6
26	0.1194	7
27	0.1005	12

28	0.0981	1
29	0.0743	4
30	0.0518	7
31	0.0550	4
32	0.0390	2

Je höher die Zimmertemperatur steigt, desto geringer wird die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure. Im Sommer ist also die Verbrennung im Tierkörper vermindert. Meine Werte sind etwas höher als die älterer Berichte von Pembrey[6], und Oddi[7]. Der Grund dafür ist wohl darin zu suchen, dass ich kleinere Mäuse benützt habe. Meine Mäuse hatten durchschnittlich etwa 10 g Körpergewicht, während die Mäuse der genannten Forscher etwa 20 g hatten. Der relative Wert für den Stoffwechsel ist bekanntlich bei den kleinen Tieren grösser als bei den grossen. Darüber spreche ich noch im Kapitel 14.

5. Kapitel. Veränderung der Kohlensäureabgabe bei Erwärmung und Abkühlung.

Die Maus ist in einem Schrank eingeschlossen, dessen Temperatur sich von aussen graduell erhöhen lässt. Die Beziehungen zwischen der Temperatur in dem Schranke und der Kohlensäureabgabe sind die folgenden:

Maus. weibl. weiss und braun. Körpergewicht. 9.2 g.

Temperatur d. Schrankes	21°	26°	31°	36°C
CO_2-Abgabe	0.1331	0.0963	0.0669	0.0571

Es wird also mit der Erhöhung der Aussentemperatur die Kohlensäureabgabe vermindert, dahingegen wird die Kohlensäureabgabe bei Abkühlung vermehrt.

Maus. weibl. weiss und schwarz. Körpergewicht 11.7 g.

Temperatur d. Schrankes	26°	20°	15°	9°C
CO_2-Abgabe	0.1327	0.1473	0.1802	0.1718

In diesen zwei Beispielen war nur ein mässiger Grad von Erwärmung oder Abkühlung angewandt worden.

Bei übermässiger Erwärmung wird die Kohlensäureabgabe etwas gesteigert und bei übermässiger und zu lange andauernder Abkühlung wird die Kohlensäureabgabe nach und nach vermindert, schliesslich verfällt das Tier in Coma. Ueber diese dem Hitzschlag und dem Erfrieren entsprechenden kritischen Temperaturen will ich hier nicht sprechen.

Schluss der II. Abteilung.

Die Ergebnisse der bisher mitgeteilten Versuche lassen sich kurz wie folgt zusammenfassen :

1) Die Körpertemperatur der Maus schwankt nach der Temperatur der Umgebung.

2) Die Schwankungen in der Körpertemperatur haben bei mässiger Aussentemperatur ihre Grenzen.

3) Die Kohlensäureabgabe wird mit der Erniedrigung der Aussentemperatur vermehrt und umgekehrt mit deren Erhöhung vermindert. Die Verbrennung im Tierkörper ist also bei niedriger Aussentemperatur intensiviert und umgekehrt.

4) In dieser Abteilung ist nur über die Temperatur der Körperoberfläche die Rede gewesen. Die Verdunstung ist in Kapitel 14 besprochen.

Es ist zu schliessen :

Die Körpertemperatur der Maus ist zwar labil, aber das Streben die Körperwärme zu erhalten, ist noch vorhanden. Das Regulationsvermögen ist nur unvollkommen.

Literatur.

1) Martin, Hans Winterstein's Handbuch der vergleichenden Physiologie. III. 2. Hälfte. (Starling's Principles of human physiology.)
2) Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauchs. (Lask's The science of nutrition.)
3) Schulz, im Archiv für die gesamte Physiologie. 1877. Bd. XIV.
4) Colananti, ebenda.
5) Goto, in Biochemische Zeitschrift Bd. 135.
6) Pembrey, Journal of physiology. 1894. Vol. XV.
7) Oddi, Arch. ital. de biolog. 1891. T. XV.

6. Kapitel. Einige Bemerkungen über das Tierexperiment.

1) Wie aus meinen Darlegungen w.o. hervorgeht, ist es wichtig bei dem Experiment die Maus in einen Schrank einzuschliessen, dessen Innentemperatur konstant gehalten werden kann.

2) Eine Injektion von Flüssigkeit in grosser Menge ist nicht zulässig. Selbst bei Injektion von Ringer'scher Lösung wird die Temperatur erniedrigt und das Tier geschädigt, wenn die Flüssigkeitsmenge 0.4 ccm überschreitet. Das wird selbst durch Erwärmen der Flüssigkeit nicht verhindert und wir sind daher genötigt unter 0.2 ccm zu injizieren.

3) Arzneimittel sind per os zu geben.

Die Spitze der Injektionsnadel muss abgerundet werden und überdies wird ein Metallkügelchen an die Spitze der Nadel gelötet, womit man eine Verletzung der Mundhöhle der Maus verhütet. Schüttelmixturen unlöslicher Substanzen oder zur zubkutanen Injektion ungeeignete Flüssigkeiten werden mittels Spritze tief in den Pharynx langsam eingespritzt. Die Maus schluckt diese ohne Schwierigkeit. Die Menge muss, ebenso wie bei der Injektion gering sein.

4) Sonstige Bedingungen, wie die Feuchtigkeit usw. müssen möglichst konstant gehalten werden. Experiment und Fütterung müssen, wie bereits erwähnt, zu einer bestimmten Zeit abgehalten werden.

III. Abteilung. Einige Versuche zur Pharmakologie des Wärmehaushaltes.

7. Kapitel. Allgemeines über die Beziehungen zwischen dem vegetativen Nervensystem und der Körpertemperatur.

Die Forschungen über die tierische Wärme scheinen mit denen über das vegetative Nervensystem gleichen Schritt gehalten zu haben. Es ist nicht ganz unberechtigt nach der Beziehung zwischen beiden zu suchen.

Denn der Mechanismus der Wärmeregulation besteht aus Wärmebildung und Wärmeabgabe, d. h. aus einer chemischen und physikalischen Regulation. Die chemische Regulation ist nichts anderes als die Regulation des Stoffwechsels, der mit dem vegetativen Nervensystem einen innigen Zusammenhang besitzt. Die physikalische Regulation, die mittels Atmung, Zirkulation und Schweissabsonderung usw. ausgeführt wird, steht unter Herrschaft des vegetativen Nervensystems.

Seit Aronsohn und Sachs[1] die Erklärung für den Wärmestich fanden, hat man wärmeregulierende Zentren angenommen; später wurde behauptet, dass diese im Zwischenhirn liegen. Von einigen Pharmakologen dagegen wurde angenommen, dass es ein Wärmezentrum und ein Kühlzentrum gebe. Kühlzentrum wurde es von Hans Meyer[2] genannt, Harnack[3] nannte es das wärmehemmende Zentrum.

Die anatomischen Grundlagen für die Annahme dieser beiden Zentren sind noch mangelhaft. Es war aber nötig diese gekoppelten Zentren anzunehmen, um einige Erscheinungen, so

1) die Wirkung einiger Krampfgifte (Harnack[3]), 2) die nach elektrischer Reizung der Zwischenhirnbasis eintretenden Erscheinungen

(Karplus u. Kreidl[4]) 3) den Querschnittversuch am Rückenmark, und 4) die Veränderungen der Körpertemperatur durch gewisse Gifte, die auf das vegetative Nervensystem wirken, zu erklären.

Da die Sympathicusgifte Temperatursteigerung und die Parasympathicusgifte Temperaturerniedrigung verursachen, so müsste das Wärmezentrum sympathisch und das Kühlzentrum parasympathisch sein.

Diese Hypothese ist gut aufgebaut. Aber m. E. sind die experimentellen Gundlagen derselben noch nicht sicher genug. Die Ergebnisse der Experimente sind nicht eindeutig und gewisse Autoren sind der entgegengesetzten Ansicht.

Tigerstedt[5] hat behauptet, dass die Annahme dieser spezifischen Zentren nicht nötig sei. Einige englische Forscher, so Starling[6] und Pembrey[7], äussern sich zu dieser Annahme sehr zurückhaltend. Es bleibt uns daher einige dieser Annahmen einer näheren Untersuchung zu unterziehen. Da aber an der Maus anstrengende Operationen nicht durchführbar sind, so muss ich meine Studien auf einige einfachere Versuche beschränken.

8. Kapitel. Der Temperaturanstieg.

(1) Die den Sympathicus erregenden Mittel.

Ich benutzte Adrenalin, Cocain und Coffein.

Adrenalin. Dosis: Auf 10 g. Körpergewicht 0.1 ccm 0.01 %igen Adrenalinum hydrochloricum.

Ergebnisse: Unter 25 Fällen trat in 21 Fällen Temperaturanstieg, in 3 Fällen Temperaturabfall ein; in einem Falle blieb das Adrenalin ohne jede Wirkung.

Fig. 5.

Ich habe die Temperaturkurve in drei Stadien eingeteilt.

I. Stadium. Dauer ca. 10 Minuten. Die Temperatur der Bauchhöhle sinkt etwas (um 0.3°); dahingegen steigt die Temperatur der Körperoberfläche.

II. Stadium. Dauer ca. 30 Minuten. Die Temperatur der Bauchhöhle beginnt aufzusteigen. Der Gipfel der Kurve ist etwa 0.5 – 2.0° C höher als vorher.

III. Stadium. Dauer ca. 50 Minuten. Die Temperatur fällt an beiden Körperteilen ab und kommt auf die frühere Höhe zurück.

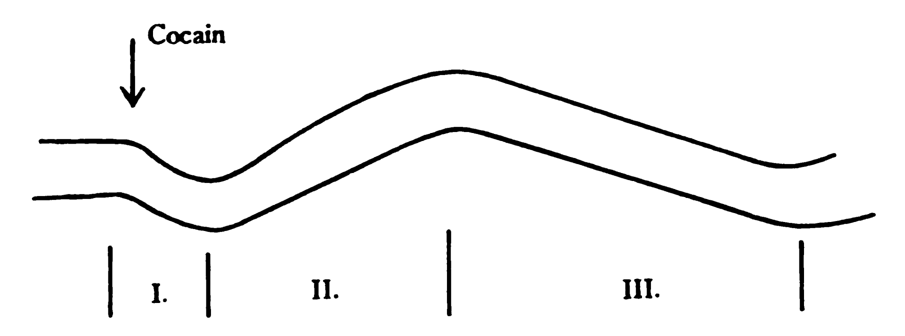
Von der Wirkung des Adrenalins in Bezug auf die Körpertemperatur hat man bisher Temperatursteigerung ebenso wie auch Temperaturabfall behauptet. Eine Uebersicht der Literatur findet sich in Hashimoto's "Fieberstudien"[8]. Andere berichteten, dass die Wirkung von der Dosis abhängig sei, dass nämlich bei mässiger Dosis Anstieg und bei stärkerer Dosis Abfall eintritt.

Cocain. Dosis: Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 0.2 %igen Cocainum hydrochloricum.

Ergebnisse: Unter 15 Fällen trat in 11 Fällen Temperatursteigerung, in 4 Fällen Temperaturerniedrigung ein.

Fig. 6.

Schema der Temperaturkurve.



I. Stadium. Dauer ca. 15 Minuten. Die Temperaturen der Bauchhöhle ebenso wie der Körperoberfläche sinken um 1° C.

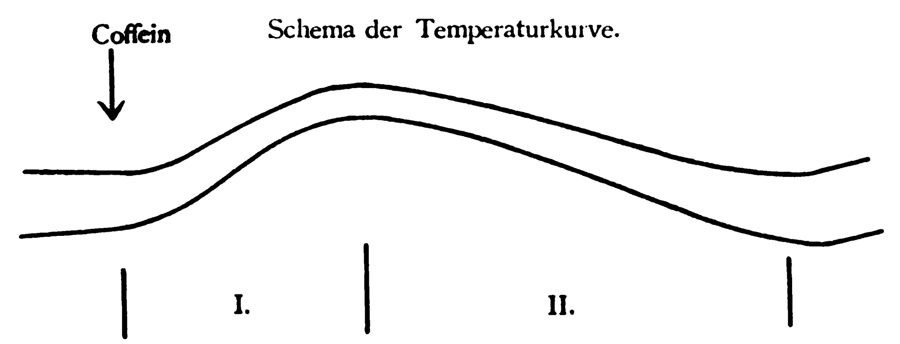
II. Stadium. Dauer ca. 50 Minuten. Die Temperatur steigt. Der Gipfel der Kurve liegt ca. 1.5°C höher als die Norm.

III. Stadium. Dauer ca. 60 Minuten. Die Temperatur fällt.

Temperaturerhöhung nach Applikation von Cocain ist von Richet und Langlois[9] und Mosso[10] berichtet worden.

Coffein. Dosis: Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 0.5 %iges Caffein.
Ergebnisse: In sämtlichen 7 Fällen Temperatursteigerung.

Fig. 7.



Die Temperaturkurve lässt zwei Stadien erkennen, nämlich ein Stadium der Aufsteigerung und eines des Abfalls.

I. Stadium. Aufsteigerung. Dauer ca. 40 Minuten. Die Temperatur der Körperoberfläche nähert sich der der Bauchhöhle bis auf ca. 0.3°C. Der Gipfel der Kurve liegt 1.5°C über normal.

II. Stadium. Temperaturabfall. Dauer ca. 50 Minuten. Die Temperatur fäll zur Norm zurück.

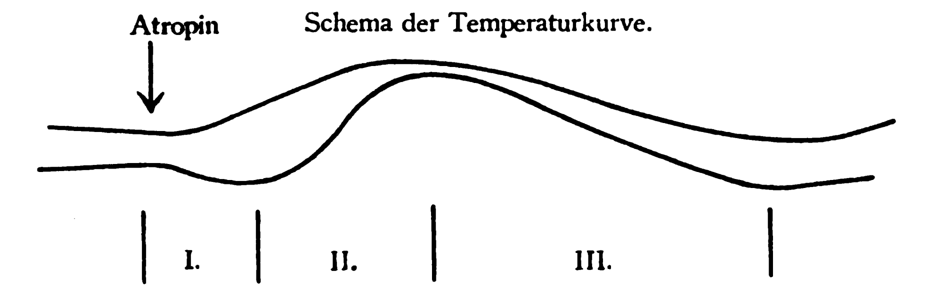
Binz[11] fand die temperatursteigernde Wirkung des Koffeins an Hunde. Barbour und Wing[12] berichteten ebenfalls über eine derartige Wirkung.

(2) Das den Parasympathicus lähmende Mittel.

Atropin. Dosis: Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 0.01 %iges Atropinum sulfuricum.

Ergebnisse: Unter 15 Fällen trat in 13 Fällen Temperatursteigerung ein, während 2 Fälle völlig wirkungslos blieben.

Fig. 8.



I. Stadium. Dauer ca. 10 Minuten. Die Temperatur der Bauchhöhle steigt auf, die der Körperoberfläche aber fällt um 0.5° ab.

II. Stadium. Dauer ca. 30 Minuten. Die Temperaturen beider Teile steigen auf; die Temperatur der Körperoberfläche nähert sich der der Bauchhöhle bis zu ca. 0.3° C.

Der Gipfel der Kurve liegt ungefähr 1° C höher als früher.

III. Stadium. Dauer ca. 60 Minuten. Die Temperatur fällt zur Norm zurück.

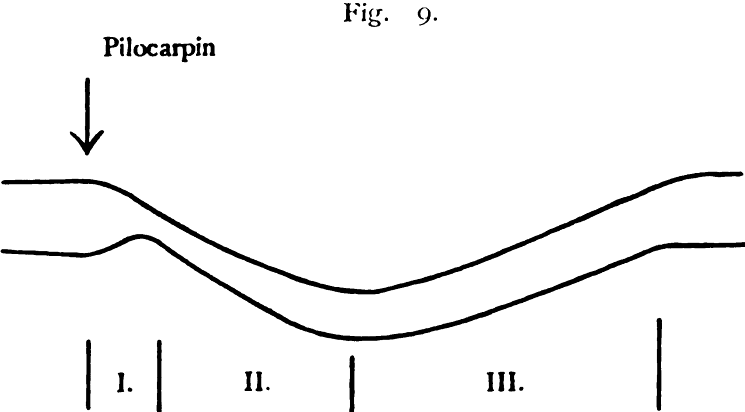
Ueber den Temperaturanstieg nach Atropin haben Morat und Doyon[13] berichtet.

9. Kapitel. Der Temperaturabfall.

(1) Die den Parasympathicus erregenden Gifte.

Pilocarpin. Dosis auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 0.05 %iges Pilocarpinum hydrochloricum. Ergebnis: In allen 11 Fällen Temperaturabfall.

Fig. 9.



I. Stadium. Dauer ca. 10 Minuten. Die Temperatur der Bauchhöhle sinkt, die der Körperoberfläche aber steigt um 0.3°C auf. Die anfängliche Temperaturerhöhung, die allgemein beobachtet wird, beobachtete ich bei der Maus an der Körperoberfläche. Gegen Ende dieses Stadiums ist Speichelsekretion bemerkbar.

II. Stadium. Die Speichelsekretion nimmt stark zu. Dauer ca. 40 Minuten. Die Temperatur beider Stellen fällt ab. Der Talgrund der Kurve liegt etwa 2°C tiefer als normal.

III. Stadium. Dauer ca. 60 Minuten. Die Temperatur beider Teile steigt wieder zur Norm auf.

Physostigmin. Dosis: Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 0.005 %iges Physostigminum salicylicum.

Ergebnisse: In allen 12 Fällen wurde Temperaturerniedrigung beobachtet.

Fig. 10.



In 5 Fällen war die Kurve ganz dieselbe wie beim Pilocarpin. In 7 Fällen wurden nur 2 Stadien beobachtet.

I. Stadium. Dauer etwa 40 Minuten. Grad der Erniedrigung ca. 2°C.

II. Stadium. Dauer ca. 60 Minuten.

Nicotin. Dosis: Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 0.002 %iges Nicotin.

Der Nicotin-Versuch ist sehr schwierig auszuführen. Nach Schmiedeberg wirkt das Nicotin stärker auf das Zentralnervensystem, während Pilocarpin hauptsächlich die peripheren Organe angreift. Tatsächlich kann man mit Nikotin nur selten die Körpertemperatur des Tieres beeinflussen, ohne es zu töten. Man erhält manchmal ein seltsames Resultat: Die Temperatur der Bauchhöhle steigt auf, während die der Körperoberfläche sinkt. Dieses Phänomen ist in Kapitel 11 behandelt.

(2) Einige Krampfgifte.

Eine kleine nicht krampferregende Dosis einiger Krampfgifte wirkt manchmal temperaturerniedrigend. Darauf richtete Harnack[3] sein Augenmerk. Sein Gedankengang war etwa der folgende.

Im allgemeinen wirkt das Gift anfangs reizend, darauf lähmend; es muss also die Temperaturerniedrigung, die nach einer kleinen nicht krampferregenden

Dosis eintritt, als Reizerscheinung aufgefasst werden, während Antipyretica nach Schmiedeberg sog. Fiebernarkotica, lähmend wirken. Diese Auffassung ist aber ohne die Annahme eines Zentrums, dessen Erregung die Wärmebildung hemmt, unmöglich. Dabei müsste die Wärmeabgabe wegen Kontraktion der Hautgefässe nicht vergrössert worden sein. (In späteren Mitteilungen berichtete er über Vermehrung der Wärmeabgabe (14) (15) (16). Er hat dabei an die Erregung der Vasodilatatoren gedacht.)

Sodann hat man das wärmehemmende Zentrum angenommen. Da die anderen Wirkungen dieser Krampfgifte meistens den Parasympathicus erregende sind, so hat Hans Meyer dem sympathischen Wärmezentrum ein Kühlzentrum gegenübergestellt.

Strychnin. Dosis: Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 0.01 %iges Strychninum nitricum. Ergebnisse: Unter 13 Fällen in 8 Fällen Temperaturerniedrigung, in 5 Fällen wirkungslos. Die Temperaturkurve zeigt:

I. Stadium. Dauer ca. 40 Minuten. Die Temperatur sinkt an beiden Stellen um ca. 1°C.

II. Stadium. Dauer ca. 60 Minuten. Die Temperatur beider Stellen kehrt zur Norm zurück.

Carbol. Dosis: Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 0.5 %iges Carbol. Ergebnis: Unter 12 Fällen wurden 9 Fälle von Temperaturerniedrigung beobachtet. 3 Fälle wirkungslos. Die Temperaturkurve zeigt:

I. Stadium. Dauer ca. 30 Minuten. Die Temperatur beider Teile sinkt um 1.5°C.

II. Stadium. Dauer ca. 50 Minuten. Die Temperatur beider Teile kehrt zur Norm zurück.

Santonin. Dosis: Anf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 1 %iges Santonin (Schüttelmixtur) per os (s. a. Kapitel 6.) Ergebnis: In 4 Fällen konstatierte ich Temperaturerniedrigung. Das Schema der Temperaturkurve ist dasselbe wie das der Carbolkurve.

Ueber das Santonin hat Harnack mit Starke und Daum[14] gearbeitet.

(3) Die Antipyretika.

Antipyrin. Dosis: Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 1 %iges Antipyrin oder Pyramidon.

Ergebis: Mit Antipyrin beobachtete ich in 5 von 6 Fällen Temperaturerniedrigung. 1 Fall wirkungslos. Mit Pyramidon: 3 Fälle (unter 4) Temperaturerniedrigung. 1 Fall wirkungslos.

Die Temperaturkurve zeigt:

I. Stadium. Dauer ca. 30 Minuten. Die Temperatur sinkt an beiden Stellen um 2°C.

II. Stadium. Dauer ca. 60 Minuten. Die Temperatur kehrt an beiden Stellen zur Norm zurück.

Die Salicysäuregruppe. Dosis auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 3 %iges Natrium salicylicum oder Aspirin per os. (s. a. 6. Kapitel).

Ergebnis: Salicylsaures Natrium 5 Fälle, Acetylsalicylsäure 3 Fälle. Die Temperatur sinkt. Das Schema der Temperaturkurve ist dasselbe wie das der Antipyrinkurve. In 2 Fällen fand ich bei der Anwendung von salicylsaurem Natron eine geringe Temperatursteigerung an der Körperoberfläche.

Acetanilid. Dosis: Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 3 %iges Acetanilid (Schüttelmixtur) per os. Ergebnis: In allen 6 Fällen Temperaturerniedrigung. Schema der Temperaturkurve wie das der Antipyrinkurve.

Chinin. 0.1 ccm 1 %iges Chininum hydrochloricum per os. Ergebnis: Die Temperatur fiel in 6 Fällen. In drei Fällen fand ich anfangs eine geringe Temperatursteigerung an der Körperoberfläche. In den übrigen Fällen verlief die Temperaturkurve in derselben Weise wie bei den andren Antipyretica.

(4) Die Narkotika usw.

Morphin. Auf 10 g Körpergewicht 0.1 ccm 0.1 %iges Morphinum hydrochloricum. Ergebnis: In 6 unter 9 Fällen Temperaturerniedrigung.

I. Stadium. Dauer ca. 40 Minuten. Die Temperatur fällt an beiden Stellen, u. zwar um ca 2°C.

II. Stadium. Dauer ca. 60 Minuten. Die Temperatur kehrt an beiden Stellen zur Norm zurück.

Die antipyretische Wirkung des Morphins ist von Gottlieb[17] studiert worden.

In drei Fällen beobachtete ich besondere Erscheinungen, d. i. die Temperatur der Bauchöhle stieg auf, während die der Körperoberfläche sank. Ich werde diese Erscheinung in Kapitel 11 erörtern.

Chloroform und *Aether.* Beide wurden inhaliert. Chloroform 5 Fälle, davon in 4 Fällen Temperaturerniedrigung. In einem Falle stieg die Temperatur der Bauchhöhle auf, während die der Körperoberfläche sank. Aether 5 Fälle, sämtlich Temperaturerniedrigung.

Die Form der Temperaturkurve ist je nach der Dauer der Inhalation verschieden.

Curare. Dosis: 0.1 ccm 0.5 %iges Curare (Merck). Ergebnis: In sämtlichen 6 Fällen Temperaturabfall.

Der Muskel spielt in der Entwickelung der tierischen Wärme eine grosse Rolle. Werden die Enden der motorischen Nerven durch Curare gelähmt, so muss die Wärmebildung verringert werden, indem die Temperatur fällt. (Rohrig und Zuntz[18]). In meinen Versuchen gingen die Tiere nicht ein und die Temperatur stieg dann wieder auf. Bei Anwendung einer kleineren Dosis wurde die Temperatur sogar etwas erhöht.

Es ist hier zu bemerken, dass, im Sinne von Hans Meyer, die unter (1) und (2) zusammengefassten Gifte zusammengehören, weil sie zu den den Parasympathicus reizenden Mitteln im weiteren Sinne gehören. Die Wirkungsstelle der unter (3) und (4) zusammengefassten Gifte ist verschieden Die Fiebernarkotica und die zentralwirkenden Narkotica wirken auf das Wärmezentrum von Hans Meyer lähmend. Das Chinin wirkt hemmend auf das periphere wärmebildende Gewebe. Curare wirkt lähmend auf die Endigung der motorischen Nerven. Diese beiden letzteren sind daher unabhängig vom vegetativen Nervensystem.

10. Kapitel. Ueber den Antagonismus temperaturverändernder Wirkungen.

Bisher habe ich die Veränderungen der Körpertemperatur nur beschrieben und keine Erklärung für die Temperaturkurve gegeben. Es galt für mich nur experimentelle Tatsachen anzusammeln. Nun will ich etwas weiter gehen. Wie bereits erwähnt kehrt die veränderte Körpertemperatur nach bestimmter Zeit wieder zur Norm zurück. Ist es nun möglich, ohne auf diese Rückkehr zur Norm zu warten, die einmal erhöhte Temperatur schnell herabzusetzen?

Die antagonistischen Wirkungen der Gifte auf das Froschherz sind bekannt; sie sind von den Angriffspunkten der Gifte abhängig. Können wir ähnliche Verhältnisse bei dem Temperaturversuche finden?

Im Allgemeinen ist die Körpertemperatur der Maus leicht herabzusetzen und schwer aufzusteigern. Das Gift, das die Körpertemperatur eigentlich aufsteigert, setzt sie nach Applikation einer zu grossen Dosis nicht selten herab. Dahingegen ist es ganz selten, dass die Antipyretica usw. zufällig temperatursteigernd wirken. Diese allgemeine Eigenschaft der Körpertemperatur der Maus scheint auch im Antagonismus der Giftwirkung zu herrschen.

Es ist nämlich leicht die aufgestiegene Körpertemperatur mittels der die Temperatur herabsetzenden Gifte schnell herabzusetzen. Dahingegen ist es beinahe unmöglich die herabgesetzte Temperatur schneller als das bei selbständiger Erholung geschieht, zu erhöhen. Ich wenigstens habe das nicht erreichen können.

Die mit den in Kapitel 8 angeführten Mitteln aufgesteigerte Körpertemperatur wird mit den in Kapitel 9 (1), (3) und (4) angeführten Mittel leicht herabgesetzt. Aber die in Kapitel 9 angeführten Krampfgifte zeigen ein besonderes Verhalten. Sie bewirken Aufsteigerung der Temperatur der Bauchhöhle, während sie die der Körperoberfläche herabsetzen. Ich komme darauf in Kapitel 11 zurück.

Die durch Cocain erhöhte Körpertemperatur des Kaninchens konnte in Harnack's Experimenten[3] durch Strychnin nicht herabgesetzt werden.

11. Kapitel. Die Temperatur des Körperinneren und des Körperäusseren.

(1) Fälle, in denen die äussere und innere Körpertemperatur divergieren.

A. Kombination des Sympathicusgiftes und eines Krampfgiftes.

Nach Anwendung des Sympathicusgiftes begann die Körpertemperatur aufzusteigen. Darauf wurde das Krampfgift injiziert. Die Temperatur der Bauchhöhle stieg daraufhin weiter auf, dagegen aber fiel die der subkutanen Gewebe ab. Die Divergenz zwischen beiden Kurven betrug manchmal 4°C. Nach 2 Stunden etwa kehrte die Temperatur zur Norm zurück.

Ich beobachtete die folgenden Fälle:

1.	Auf Adrenalin	Carbol ··· ···	4	Fälle.	
2.	— —	Strychnin ··· ···	2	—	
3.	— —	Santonin ··· ···	1	—	
4.	— Cocain	Strychnin ··· ···	3	—	(1 Fall fällt aus)
5.	— —	Carbol ··· ···	1	—	
6.	— Coffein	— ··· ··· ···	1	—	(fällt aus)
7.	— Atropin	— ··· ··· ···	1	—	(—)

Die Dosierung war wie bei den vorhergehenden Versuchen bemessen.

Fig. 11 a

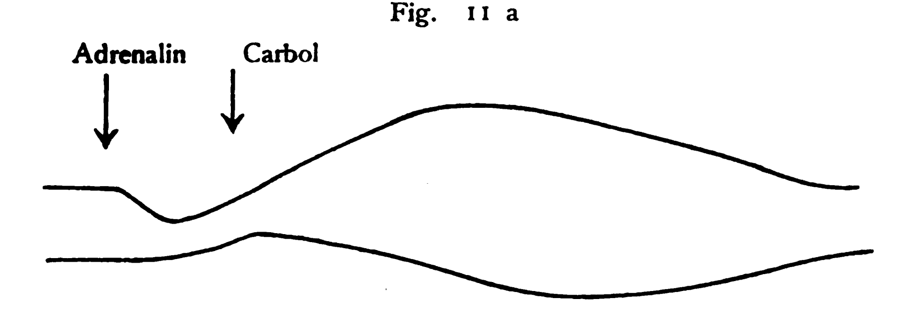
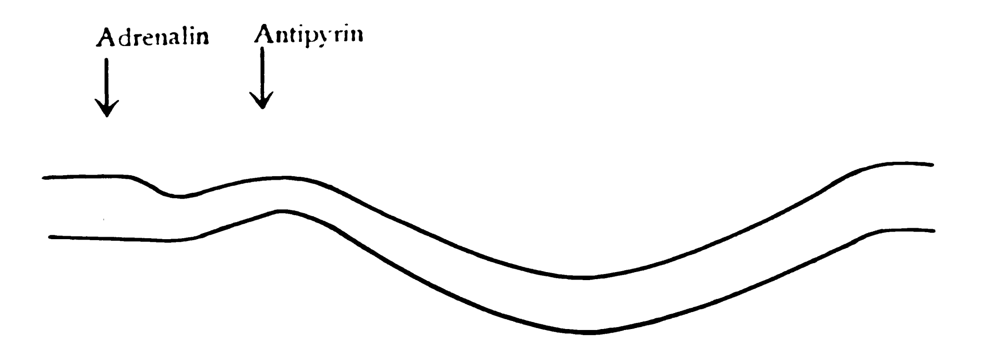


Fig. 11 b



Aus dieser eigenartigen Wirkung lässt sich vermuten, dass das Krampfgift einen besonderen Angriffspunkt hat. Hier erinnert man sich an das wärmehemmende oder das Kuhlzentrum. Nach Harnack[3)] ist die durch Cocain erhöhte Körpertemperatur des Kaninchens durch Strychnin nicht herabgesetzt worden, während die Narkotika sie herabsetzten. Nach Hans Meyer soll das Kühlzentrum parasympathisch sein.

Warum aber fehlt dem Physostigmin und dem Pilocarpin diese eigenartige Wirkung? Man könnte es vielleicht darauf zurückführen, dass Physostigmin und Pilocarpin peripher wirken, während die Krampfgifte zentral angreifen.

In diesem Zustande ist die Wärmeabgabe gehemmt, weil die Temperatur der Körperoberfläche niedrig ist. Es mag teilweise auf eine Beschränkung der Wärmeabgabe zurückzuführen sein, dass die Temperatur der Bauchhöhle nicht erniedrigt wird.

B. Anwendung nur eines Mittels.

Ich untersuchte in 4 Fällen:

1) Das Nicotin. In Kapitel 9 (1) bereits erwähnt.
2) Das Morphin. In 3 unter 9 Fällen fand ich diese Erscheinung bestätigt.
3) Das Chloroform. In 1 unter 5 Fällen fand ich dieselbe Erscheinung.
4) Konzentrierte Kochsalzlösung. (10 %ig.) Subkutan oder per os angewandt. In 3 Fällen fand ich dieselben Resultate. Ueber das Kochsalzfieber sind bereits sehr viele Berichte vorhanden, doch will ich hier nicht darauf eingehen.

Ob diese in A und B mitgeteilten Erscheinungen auf die gleiche Weise entstehen, lasse ich dahingestellt.

(2) Fälle, in denen sich die Temperaturen beider Teile nähern.

Solche Fälle habe ich bereits w.o. beschrieben.

A. 1. Stadium der Adrenalinkurve. Die leichte Erniedrigung der Temperatur der Bauchhöhle ist möglicherweise durch Gefässkontraktion in den Splanchnicusgebieten verursacht.

B. 1. Stadium der Coffeinkurve. Im Gegensatz zu den Befunden von Marvaud[37] und Leblond[38] nehme ich an, dass die Erhöhung der Temperatur der Körperoberfläche vielleicht durch Erweiterung der Hautgefässe verursacht sein könnte.

C. Das Ende des 2. Stadiums der Atropinkurve ist wie bei B.

D. 1. Stadium der Pilocarpinkurve. Dasselbe wie bei B.

Diese Erscheinungen sind durch die vasomotorischen Wirkungen der Gifte und die darauffolgenden Verschiebungen des Blutes verursacht. Sie stellen teilwelse Veränderungen der Körpertemperatur dar.

Die Temperaturveränderungen im Ganzen sind von dem Verhältniss zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe abhängig.

12. Kapitel. Die Bestimmungsmethode des Gasstoffwechsels.

(1) Bestimmungsmethode des Wasserdampfes und der Kohlensäure.

Die Methode lehnt sich im wesentlichen an die von Haldane[19] an. Will man nur den Gasstoffwechsel untersuchen, so wird das Respirationszimmer in einem Wasserbade mit konstanter Temperatur gehalten. Das ist wichtig, weil, wie w.o. bereits erwähnt, Temperaturveränderung der Umgebung auch Veränderung des Stoffwechsels nach sich zieht. Im Winter wird das fixierte Versuchstier leicht durch die Zimmertemperatur abgekühlt. Es scheint daher gut das Tier in einen Thermostaten bei einer Temperatur von 25° C zu halten. Im Winter blieb das Tier eine Stunde lang darin, bevor mit dem Versuch begonnen wurde. Im Sommer aber ist der Kühlapparat nicht nötig; das Wasserbad wird nur benützt um ein Schwanken in der Temperatur zu vermeiden.

Der Luftstrom wird nicht durch Wasserpumpe eingesogen, sondern durch positivem Druck hinausgepresst. Die Resorption der Gase ist bei positivem Druck besser als bei negativem.

2 Die Beziehungen zwischen Gasstoffwechsel und Temperaturkurve.

Die Körpertemperatur der Maus wird mittels thermoelektrischer Nadel in dem Respirationszimmer dauernd beobachtet. Zunächst wird der Gasstoffwechsel eine Stunde lang im normalem Zustande bestimmt, dann wird das Gift injiziert und Gasstoffwechsel und Temperaturveränderung werden gleichzeitig gemessen. Diesmal ist der Zeitraum der Stoffwechselbestimmung je nach der Temperatur verschieden, und er wird am Gipfelpunkt, bezw. am Talgrunde unterbrochen. Die erhaltene Zahl wird auf eine Stunde umgerechnet.

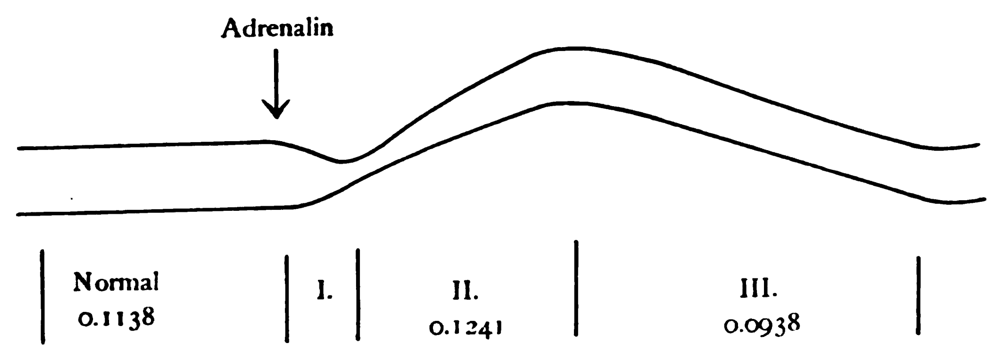
Dieses Verfahren ist richtig, weil wir den Gasstoffwechsel " bei Temperaturvernderäung nach *einer* Richtung " prüfen wollen.

Beim Adrenalinversuch wird z. B. der Zeitraum in II. Stadium der Kurve abgeschnitten.

26. VI. 1923. Maus. weibl. weiss und braun. Körpergewicht 11.5 g. Zimmertemperatur 27°C.

	Kohlensäureabgabe pro Stunde.
normal	0.1148
II. Stadium	0.1241
III. Stadium...	0.0938

Fig. 12.



Es wird also die Temperaturerhöhung von vermehrter Kohlensäureausscheidung begleitet und umgekehrt.

Gleiche Resultate habe ich auch in der Coffein-, Physostignin-und Pilocarpinkurve erhalten. In den beiden letzteren ist die CO_2-Abgabe bei Temperaturabfall vermindert und wird erhöht bei Erhöhung der Körpertemperatur. Die Ergebnisse stimmen nicht überein, wenn man die Versuche ohne Rücksicht auf die Temperaturkurve ausführt. Ueber die Wärmeabgabe spreche ich noch w.u.

(3) Sonstiges.

Den Sauerstoffverbrauch habe ich leider nicht bestimmt. Es war schwierig beim Uebergang vom Kontrollversuch auf den Hauptversuch das Körpergewicht der Maus so schnell zu bestimmen.

Dahingegen kann man die Messung der Kohlensäure und des Wasserdampfes dadurch schnell hintereinander ausführen, dass man viele U-Röhren, die vorher abgewogen sind, nacheinander wechselt.

Die Curaresierung der Maus wird gewöhnlich bei der Untersuchung des Grundstoffwechsels ausgeführt. Das tat ich aber nicht. Die Durchführung der künstlichen Atmung bei der Maus ist schwierig. Ueberdies liegen die Umstände in meinem Falle etwas anders. Den Muskel auszuschalten ist bei Untersuchungen über die tierische Wärme nicht richtig. Man hat zwar am curaresierten Tiere (z. B. Verzar[20], Frank und Voit[21], Freund und Schlagintweit[22] und Sinelnikow[23]) Temperaturanstieg beobachtet, weil hier Wärmebildung in den Drüsen stattfindet und sie auch im Muskel durch die Vermittelung innerer Sekrete ausgeführt werden kann. Gewöhnlich aber wird die Körperwärme teilweise durch die motorische Innervation der Muskeln erhalten, wodurch die Körpertemperatur auf Curarewirkung abfällt. (9. Kapitel (4). Es gelang weiterhin auch nicht die Körpertemperatur der Maus unter Narkose zu erhöhen.

Es ist daher nicht richtig den Muskel auszuschalten. Wohl schwankt die Wärmebildung je nach dem Masse der Muskelbewegung, aber ihr ist an sich allein die Veränderung der Körpertemperatur nicht zuzuschreiben, weil sie durch entsprechende Wärmeabgabe ausgeglichen wird. In pathologischen Zuständen ist der Parallelismus zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe zerstört. In diesem Sinne ist die gleichzeitige direkte Bestimmung der Wärmeabgabe wichtig, obwohl sie aus der Stoffwechseluntersuchung und der Temperaturschwankung des Körpers gemutmasst werden kann. Thermometrie, Kalorimetrie und Gasstoffwechseluntersuchung wurden in meinen Versuchen gleichzeitig ausgeführt. Dieses Verfahren ist von einigen amerikanischen Autoren (z. B. Carpenter und Benedict[24] und Coleman und Du Bois[25]) bei Fieberstudien durchgeführt worden.

13. Kapitel. Die Kalorimetrie.

Es wurde zur Kalorimetrie der Maus eine kleine Thermosflasche benutzt. Die Maus wurde in ihr eingeschlossen. Die Temperaturen wurden mittels thermoelektrischer Nadel an folgenden Stellen gemessen:

(1) Maus.

(2) Innere Wand der Thermosflasche.

(3) Luftein-und-ausgang.

Bisweilen wurde eine bestimmte Menge Wasser von bestimmter Temperatur in die Flasche eingefüllt. Es wurde dann die Maus in eine Kupferröhre eingeschlossen und im Wasser untergetaucht.

Die Berechnung der Wärmemenge wurde folgendermassen ausgeführt. Es wurden festgestellt:

(1) Die Verdampfungswärme des ausgeatmeten Wasserdampfes.

(2) Die Wärmekapazität der Flasche, des Fixierungsapparats der Maus, der thermoelektrischen Nadel und des Wassers.

(3) Die Wärmekapazität der durchströmten Luft und Kohlensäure.

Diese Methode ist nicht ideal, weil die Temperatur des Kalorimeters mit der Zeit aufsteigt. Aber das schadet bei dem kurzem Zeitraum nicht. Für langandauernde Versuche ist der Kalorimeter von A.V. und A.M. Hill sehr geeignet. (Journal of physiol. Vol. 46. S. 80).

14. Kapitel. Ueber die Wärmeabgabe.

Die Wärmeabgabe der Maus im Sommer ist die folgende. Die Zahlen geben den Durchschnitt aus 13 Versuchen.

Zimmertemperatur (durchschnittlich)	30.6°C.
Körpergewicht (— — —)	9.2 g.
Wärmeabgabe pro Stunde. Kleine Kalorie	128.1
(Pro Kg und Stunde in grossen Kalorieen)	13.9

Der im Herbst ausgeführte Versuch ergab das folgende. Durchschnittlicher Wert von 15 Untersuchungen.

Zimmertemperatur (durchschnittlich)	20.2°C.
Körpergewicht (— — —)	12.1 g.
Wärmeabgabe pro Stunde (Kleine Kalorie)	186.5
(Pro Kg und Stunde. Grosse Kalorie)	15.4

Der Modus der Wärmeabgabe ist der folgende.

	Sommer.	Herbst.
1. Durch Verdunstung	39.6 %	8.9 %
2. D. Luft usw.	2.5	0.5
3. D. Strahlung und Leitung.	57.9	90.6

Die Wärmeabgabe des Menschen beträgt pro Kg und Stunde 1.5 grosse Kal.; es ist also die Wärmeabgabe der Maus im Sommer etwa 9 mal grösser als die des Menschen, im Herbst sogar zehn mal grösser.

Im allgemeinen ist bekannt, dass der Stoffwechsel des kleinen Tiers grösser ist, als der des grossen. Die Wärmeabgabe des kleinen Tieres ist

wegen der relativ grossen Körperoberfläche verhältnismässig gross. Nach Rubner[26] ist die Körperoberfläche der Maus, pro Kg umgerechnet, 8 mal grösser als die des Menschen. Nach Du-Bois-Reymond[27] ist der Energiewechsel der Maus 12.7 mal grösser als der des Menschen. Die Ergebnisse mögen je nach der Rasse der Maus, der Jahreszeit und anderen Bedingungen (Alter, Ernährung usw.) verschieden sein.

Der Modus der Wärmeabgabe ist auch je nach den äusseren Bedingungen verschieden. Bei höherer Umgebungstemperatur wird die Wärmeabgabe durch Verdunstung vergrössert. Ebenso ist sie nach Pilocarpin-Applikation vergrössert.

15. Kapitel. Ueber die Genauigkeit der Bestimmungsmethode.

Die Veränderung der Körpertemperatur wird durch das Missverhältnis zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe bedingt. Die Wärmeabgabe wird durch die in Kapitel 13 beschriebene direkte Methode bestimmt. Die Wärmebildung aber wird nicht durch direkte Methode, sondern nur indirekt durch die Stoffwechselbestimmung gemessen.

Um nun ein genaues Bild der Wärmebildung zu bekommen, wäre es nötig den gesammten Stoffwechsel zu untersuchen. Leider konnte ich bei meinen Versuchen nur von der Kohlensäureabgabe auf die Wärmebildung schliessen. Es ist aber klar, dass die Kohlensäureabgabe allein für die Wärmebildung kein massgebender Faktor ist, weil die Bildung und Ausscheidung der Kohlensäure in pathologischen Zuständen nicht übereinstimmen und weil das Verhältnis zwischen Kohlensäurebildung und Wärmeentwickelung je nach der Veränderung der Verbrennungsmaterialien nicht propotional ist.

Die Kohlensäureausscheidung ist deshalb nur als grober Masstab benutzt worden.

Wir kennen nun drei Faktoren.

1) Die Körpertemperatur.
2) Die Wärmebildung.
3) Die Wärmeabgabe.

Zwei von diesen Faktoren sind für den dritten entscheidend. Wir erhalten z. B. das folgende Resultat. 3: XI. 1923. Maus. männl. 13.2 g. weiss und braun. Zimmertemperatur 20°C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe. pro Std.	Wärmeabgabe pro Std.
normal	35.0°C	0.0764 g.	134.1 kl. Kal.
nach Coffein ...	36.5°C	0.0854 g.	137.7 kl. Kal.

In diesem Falle sind sowohl die Wärmebildung, als auch die Wärmeabgabe vermehrt, doch ist die Vermehrung der Wärmebildung verhältnissmässig grösser als die der Wärmeabgabe. Die Vermehrung der Wärmebildung beträgt 11.8 %, während die Kohlensäureabgabe um nur 2.7 % vermehrt ist. Deshalb muss die Körpertemperatur aufsteigen. In der Tat ist sie aufgestiegen.

Bis zu diesem Punkte sind meine Resultate richtig, darüber hinaus sind sie nicht richtig; d. h. dass im Kontrollversuch die Körpertemperaturkurve horizontal verläuft, dass also Wärmebildung und Wärmeabgabe sich ausgleichen. Berechnet man die Wärmebildung im Hauptversuch aus dem Verhältnis der Kohlensäureabgabe, so beträgt sie 150.0 kleine Kalorien. Die Differenz zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe im Hauptversuch beträgt also.

$$150 - 137.7 = 12.3 \text{ kl. Kal.}$$

Diese Zahl scheint etwas zu klein, um die Körpertemperatur der Maus, die 13.2 g wiegt, um 1.5°C zu erhöhen. Doch ist das nicht ganz abzulehnen, weil die Voraussetzung, die Annahme der Kohlensäureabgabe als Masstab für die Verbrennung, etwas grob ist. Wir müssen deshalb mit dem w. o. erhaltenen Ergebnis zufrieden sein.

16. Kapitel. Der Energiewechsel bei Temperatursteigerung.

A. Adrenalin.

Die Kohlensäureabgabe wird nach Einverleibung von Adrenalin vermehrt. Unter 9 Versuchsfällen zeigte sich in 7 Fällen Vermehrung und in 2 Fällen Verminderung der Kohlensäureabgabe. In den Fällen von Verminderung zeigte sich auch Erniedrigung der Temperatur. Sie müssen deshalb als Ausnahmen betrachtet werden. Die Wärmeabgabe ist auch vermehrt.

Beispiel:

21. VII. 1923. Maus. männl. 12.0 g. weiss und braun. Zimmertemperatur 31.5°C.

	Körpertemperatur.	CO_2 Abgabe. pro Std.	Wärmeabgabe pro Std.
normal...	38.5	0.0631	131.4 kl. Kal.
nach Adrenalin ...	39.4	0.0846	135.8

In diesem Beispiel sind sowohl die Wärmebildung, als auch die Wärmeabgabe vermehrt. Aber die Vermehrung der Bildung (34.1 %) ist grösser als die der Abgabe (3.3 %). Die Körpertemperatur muss also aufgestiegen sein, was ja zutrifft.

Der Modus der Wärmeabgabe in diesem Beispiele :

	normal.	Adrenalin.
1) Verdunstung	79.4 kl. Kal.	98.6 kl Kal.
2) Luft usw....	2.0	6.5
3) Strahlung und Leitung	50.0	30.7

Es gibt zahlreiche Berichte über derartige Studien beim Menschen und anderen grösseren Säugetieren, deren Ergebnisse sehr verschieden sind. Eine Vermehrung der Verbrennung ist beispielsweise von Tompins, Sturgis und Wearn,[28] Fuchs und Roth,[29] La Franka,[30] Bernstein[32] und Sandiford[31] beobachtet worden ; Hari[33] hat eine Verminderung beobachtet, dabei jedoch der respiratorische Quotient vergrössert war. Keinerlei Veränderung konnte Wilenko[34] beobachten. Ueber Wärmeabgabe und Körpertemperatur findet sich in den genannten Berichten nur wenig.

B. Cocain.

Nach Cocain - Applikation wird die Kohlensäureabgabe vermehrt, wenn die Körpertemperatur aufsteigt. Verminderung der CO_2 - Abgabe ist immer von Erniedrigung der Körpertemperatur begleitet. Sie ist durch Applikation einer ungeeigneten Dosis zu erklären. Unter 5 Fällen beobachtete ich 2 Fälle von Verminderung uud 3 Fällen von Vermehrung. Auch die Wärmeabgabe war vermehrt. Z. B. 20. VII. 1923. Maus. weibl. 9.0 g weiss und braun. Zimmertemperatur 31.2°C.

	Körpertemperatur.	CO_2 - Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	38.0	0.0600	152.4
nach Cocain	39.0	0.0924	171.0

Sowohl Wärmebildung als auch Wärmeabgabe sind vermehrt. Jedoch ist die Vermehrung der Wärmebildung (54.0 %) grösser als die der Abgabe (12.2 %).

Der Modus der Wärmeabgabe in diesem Beispiele :

	normal.	nach Cocain.
(1) Verdunstung	78.0	104.7
(2) Luft usw.	4.4	6.4
(3) Strahlung und Leitung	70.0	59.9

Die Vermehrung der Wärmeabgabe nach Cocain ist schon erwähnt. Ueber die Wärmeabgabe finden sich nirgends Mitteilungen.

C. Coffein.

Ich untersuchte in 5 Fällen. Die Resultate stimmen im Wesentlichen überein. Die Kohlensäureabgabe ist wesentlich vermehrt, auch die Wärme-

abgabe ist vermehrt. Beispiel: 3. XI. 1923. Maus. männl. 13.2 g. weiss und braun. Zimmertemperatur 20.0°C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	35.0	0.0764	134.1
nach Coffein	36.5	0.0854	137.7

Die Vermehrung der Wärmebildung (11.8 %) ist aber grösser als die der Abgabe (2.7 %). Die Temperatur steigt.

Der Modus der Wärmeabgabe.

	normal.	Coffein.
(1) Verdunstung	26.7	22.5
(2) Luft usw.	1.4	1.2
(3) Strahlung und Leitung	106.0	114.0

Means und Du Bois[35], Higgins und Means[36] berichteten über Vergrösserung des Energiewechsels nach Coffein-Applikation; sie zitieren in ihren Berichten auch Literatur, in der die gleiche Erscheinung mitgeteilt ist. Marvaud[37] hat eine äussere Gefässverengerung sphygmographisch nachgewiesen. Binz[11] hielt es aber für unwahrscheinlich, dass sie allein imstande sein solle eine so starke und nachhaltige Temperatursteigerung zustande zu bringen. Leblond[38] bestätigte die Verengerung der Hautgefässe. In meinen Versuchen aber war die Wärmeabgabe doch etwas vermehrt.

D. Atropin.

Auch mit Atropin machte ich in 4 Fällen Versuche. Die Kohlensäureabgabe war in 3 Fällen vermehrt, in einem Falle wenig vermindert. Die Wärmeabgabe war ebenfalls vermehrt, in einem Falle aber vermindert. Z. B.

24. VII. 1923. Maus, männl. 9.5 g. weiss und braun. Zimmertemperatur 30° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	37.3	0.0401	109.7
nach Atropin	38.0	0.0508	100.8

Der Modus der Wärmeabgabe:

	normal.	Nach Atropin.
(1) Verdunstung	43.2	71.0
(2) Luft usw.	3.2	6.5
(3) Strahlung und Leitung	63.3	23.3

Es sei bemerkt, dass die Temperatur der Körperoberfläche am Uebergange von dem 1. zum 2. Stadium der Atropinkurve etwas niedrig ist; deshalb ist die Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung verringert. Nach Higgins und Means[36] ist der Stoffwechsel beim Menschen nach Atropin vergrössert.

17. Kapitel. Der Energiewechsel bei Temperaturerniedrigung.

(1) Die den Parasympathicus reizenden Mittel.

A. Pilocarpin.

Im 2. Stadium der Pilocarpinkurve ist die Kohlensäureabgabe verringert, während die Wasserabgabe vermehrt ist. Alle 5 Fälle waren die gleichen. Es wird in der Literatur behauptet, dass die Kohlensäureabgabe nach Pilocarpin vermehrt ist, weil der Stoffwechsel durch erhöhte Funktion der Drüsen gesteigert wird. Es handelt sich da vielleicht um andere grössere Tiere. Bei der Maus ist das, und zwar im II. Stadium (des Temperaturabfalls) nicht der Fall. Das 1. Stadium ist, für eine Untersuchung des Gasstoffwechsels, zu kurz. Im 3. Stadium ist aber die Kohlensäureabgabe vermehrt, und zwar grösser als die Norm. Die Wärmeabgabe ist nach Pilocarpin vergrössert. Z. B.

29. VII. 1923. Maus, weibl. 8.5 g. weiss und grau. Zimmertemperatur 30.0°C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	37.6	0.0543	137.6
nach Pilocarpin ...	36.7	0.0474	158.0

Die Wärmebildung ist verringert, die Wärmeabgabe vergrössert.

Der Modus der Wärmeabgabe:

	normal.	Pilocarpin.
(1) Verdunstung...	63.8	94.0
(2) Luft usw.	3.0	4.1
(3) Strahlung und Leitung	69.9	59.9

B. Physostigmin.

Die Kohlensäureabgabe ist nach Anwendung des Physostigmins verringert. Ich beobachtete das in 5 Fällen. Auch die Wärmeabgabe ist vermindert. Z. B.

30. VII. 1923. Maus, männl. weiss und braun. 8.7 g. Zimmertemperatur 30° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	37.0	0.0498	151.1
nach Physostigmin ...	35.6	0.0278	104.5

Wärmebildung und Wärmeabgabe sind vermindert. Aber die Verminderung der Wärmebildung ist stärker (44.2 %) als die der Abgabe (30.8 %). Dies führt die Temperaturerniedrigung herbei.

Der Modus der Wärmeabgabe in diesem Versuche:

		normal.	Physostigmin.
(1)	Verdunstung...	69.8	44.0
(2)	Luft usw.	4.8	3.9
(3)	Strahlung und Leitung	76.5	56.6

(2) Einige Krampfgifte.

A. Strychnin.

Die Kohlensäureabgabe ist nach Strychninapplikation vermindert. Unter 4 Versuchsfällen zeigte sich in 3 Fällen Verminderung der Kohlensäureabgabe. Die Wärmeabgabe ist auch vermindert.

31. VII. 1923. Maus, männl. 7.4 g. weiss und schwarz. Zimmertemperatur 30.0°C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	37.0	0.0576	174.2
nach Strychnin ...	35.8	0.0457	163.6

Die Verminderung der Wärmebildung (20.7 %) ist aber verhältnismässig grösser als die der Abgabe (6.1 %). Die Körpertemperatur wird also erniedrigt.

Der Modus der Wärmeabgabe bei diesem Versuche:

		normal.	Strychnin.
(1)	Verdunstung...	75.4	98.1
(2)	Luft usw.	5.6	5.6
(3)	Strahlung u Leitung	93.2	59.9

Nach dem Berichte von Higgins und Means[35] ist der Gasstoffwechsel durch Strychnin beim normalen Menschen vermindert. Bei Temperaturabfall nach Strychnin fand Harnack[16] eine Verminderung der CO_2-Abgabe, bei Temperaturanstieg eine Vermehrung derselben. Die Verminderung aber war gering, dahingegen war die Vermehrung der Wärmeabgabe durch Vasodilatation sehr verstärkt, darauf Harnack den Temperaturabfall zurückführte, im Gegensatz zu seinem früheren Urteil.[3] Meine Ergebnisse sprechen aber nochmals für das anfängliche Urteil Harnacks, d. h. die Wärmeabgabe ist nicht vergrössert.

B. Carbol.

Die Kohlensäureabgabe wird nach der Anwendung des Carbols vermindert. Ich erhielt in 4 Fällen das gleiche Ergebnis. Auch die Wärmeabgabe ist vermindert. Z. B.

28. VII. 1923. Maus, männl. weiss und grau. 10.5 g. Zimmertemperatur 30.0° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	37.9	0.0711	190.0
Carbol	36.3	0.0381	110.5

Wärmebildung und Wärmeabgabe sind vermindert. Die Verminderung der Wärmebildung (46.4 %) ist grösser als die Wärmeabgabe (41.8 %). Die Temperatur fiel also ab.

Der Modus der Wärmeabgabe in diesem Beispiel:

	normal	Carbol.
(1) Verdunstung	59.1	22.9
(2) Luft usw	4.4	4.3
(3) Strahlung und Leitung	126.5	83.3

In den Versuchen von Hare[9] wurde die Temperatur von Kaninchen, die nach Pepsininjektion fiebeiten, auf Carbolsäureinjektion hauptsächlich durch verminderte Wärmeproduktion herabgesetzt.

C. Santonin.

1. VIII. 1923. Maus, männl. weiss und braun. 8.9 g. Zimmertemperatur 31.0° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	38.6	0.0641	167.4
Santonin	36.6	0.0457	125.8

Wärmebildung und -abgabe sind vermindert. Die Verminderung in der Bildung (28.7 %) ist aber grösser als die der Abgabe (24.9 %). Deshalb fällt die Körperwärme ab. Der Modus der Wärmeabgabe ist in diesem Beispiel:

	normal.	Santonin.
(1) Verdunstung	73.2	71.5
(2) Luft usw....	7.6	4.3
(3) Strahlung und Leitung	86.6	50.0

Harnack[15] beobachtete eine Verminderung der CO_2-Abgabe nach Santoninapplikation, doch war diese geringfügig. Harnack[3] war anfangs der Ansicht, dass die Wärmeabgabe durch Kontraktion der Hautgefässe verkleinert sei. In späteren Untersuchungen fand er, dass die Wärmeabgabe im Gegenteil vergrössert sei. Er fand auch eine Erweiterung der Ohrgefässe des Kaninchens. Meine Ergebnisse sprechen für Harnacks anfängliche Ergebnisse.

(3) Die Antipyretica.

A. Antypirin.

18. VIII. 1923. Maus, männl. weiss und braun. 9.0 g. Zimmertemperatur 31.0° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal...	37.0	0.0592	110.1
Antipyrin	34.8	0.0360	118.5

Der Modus der Wärmeabgabe bei diesem Versuch ist:

	normal.	Antipyrin.
(1) Verdunstung	26.6	23.0
(2) Luft usw.	0.1	0.1
(3) Strahlung und Leitung ...	83.4	95.4

In diesem Beispiele ist die Wärmebildung vermindert, während die Wärmeabgabe vermehrt ist. In weiteren 2 Fällen war auch die CO2-Abgabe vermindert. Ich hatte auch 2 Fälle, in denen der Stoffwechsel vermehrt war und die Temperatur nicht abfiel.

Die Vermehrung der Wärmeabgabe nach Antipyrin wird allgemein bestätigt, aber auch über Wärmebildung ist verschiedentlich schon berichtet worden. Gottlieb[40], Kumagawa[41] und Isenschmidt[42] bestritten eine Abnahme der Wärmebildung, im Gegenteil beobachteten sie eine leichte Zunahme. Das ist ein Nachteil der Entfieberung. Dahingegen haben Riethus[43], Liepelt[44], Gessler (mit Pyramidon)[45] von einer Abnahme der Verbrennung berichtet. In dem Berichte von Stühlinger[46] sind beide Möglichkeiten erwähnt. Bei diesen Behauptungen ist man von verschiedenen Standpunkten ausgegangen. Einerseits ist man von den Resultaten des Eiweisstoffwechsels ausgegangen, andererseits vom respiratorischen Stoffwechsel. Ein Versuch ist bei Gesunden und andere an Fiebernden gemacht worden. Auch sind die Versuchsobjekte, Mensch, Hund, Kaninchen, Meerschweinchen etc. verschieden. Wer den Gasstoffwechsel untersucht hat, neigt zur Annahme einer Verminderung der Verbrennung.

B. Natrium salicylicum.

19. XI. 1923. Maus, männl. weiss und braun. 12.0 g. Zimmertemperatur 18° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	36.6	0.1092	200.2
Natr. salicyl.	33.8	0.0794	196.1

Die Verminderung der Bildung (27.3 %) ist grösser als die der Wärmeabgabe (2.0 %). Der Modus der Wärmeabgabe in diesem Versuche ist:

	normal	Natrium salicyl.
(1) Verdunstung	16.3	15.5
(2) Luft usw.	0.7	0.6
(3) Strahlung und Leitung	183.2	180.0

In weiteren 2 Fällen waren die Ergebnisse im Wesentlichen dieselben. Ueber die Wärmeoekonomie nach Darreichung von Natr. salicyl. sind keine übereinstimmenden Versuchsresultate vorhanden. Löwi[47] meinte, dass das Natr. salicyl. dem Chinin nahe stehe. Gottlieb[48] ist der Ansicht, dass das Natr. salicyl. eine Mittelstellung zwischen dem Chinin und der Antipyringruppe einnehme. Der Modus des Wärmehaushaltes ist aber in meinem Versuche derselbe wie beim Carbol. Es sei bemerkt, dass das Carbol und die Salicylsäure zu den Giften der aromatischen Reihe gehören.

C. Acetanilid.

20. XI. 1923. Maus, männl. weiss und braun. 12.9 g. Zimmertemperatur 20° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	36.7	0.0755	152.7
Acetanilid	34.4	0.0534	172.5

Die Wärmebildung ist vermindert, die Wärmeabgabe vermehrt. Der Modus der Wärmeabgabe ist:

	normal.	Acetanilid.
(1) Verdunstung	19.3	10.6
(2) Luft usw.	1.4	1.9
(3) Strahlung und Leitung	132.0	160.0

Zwei weitere Fälle stimmen mit diesem im Wesentlichen überein.

D. Chinin.

8. X. 1923. Maus, männl. weiss und braun. 11 2 g. Zimmertemperatur 18° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	37.6	0.1005	200.0
Chinin	36.0	0.0946	238.1

Der Modus der Wärmeabgabe ist:

	normal.	Chinin.
(1) Verdunstung...	11.4	10.5
(2) Luft usw.	0.9	0.3
(3) Strahlung und Leitung	207.7	227.3

Die Beschränkung des Stoffwechsels durch Chinin ist bekannt. (Gottlieb[40], Stühlinger[46], v. Böck and Bauer[47], Hirsch[50] und Liepelt[44]). Auch ist die geringe Vermehrung der Wärmeabgabe von Stühlinger beobachtet worden. Gottlieb[48] hat das als eine indirekte Wirkung aufgefasst.

(4) Die Narkotica.

A. Morphin.

8. VIII. 1923. Maus, männl. weiss und braun. 9.0 g. Zimmertemperatur 31° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	39.0	0.0290	115.2
Morphin	37.8	0.0187	87.7

Die Verminderung der Wärmebildung (35.5 %) ist grösser als die der Abgabe (23.9 %). Der Modus der Wärmeabgabe ist:

	nomal.	Morphin.
(1) Verdunstung...	19.4	22.8
(2) Luft usw.	2.6	1.6
(3) Strahlung und Leitung	93.2	63.3

Nach Higgins und Means[36] ist der respiratorische Stoffwechsel durch Morphin vermindert. v. Böck und Bauer[47] sind der gleichen Meinung. Meine anderen Gasstoffwechselversuche brachten die gleichen Ergebnisse.

B. Curare.

30. X. 1923. Maus, männl. weiss und braun. 12.1 g. Zimmertemperatur 21° C.

	Körpertemperatur.	CO_2-Abgabe.	Wärmeabgabe.
normal	37.0	0.0942	152.8
Curare	35.0	0.0460	101.6

Die Verminderung der Wärmebildung (51.2 %) ist grösser als die der Abgabe (35.5 %). Der Modus der Wärmeabgabe:

	normal.	Curare.
(1) Verdunstung...	14.2	7.4
(2) Luft usw.	0.6	0.5
(3) Strahlung und Leitung	138.0	93.7

Die in Kapitel 16 und 17 erhaltenen Ergebnisse fasse ich wie folgt zusammen: (In der Tafel bedeuten Vermehrung: starke oo, schwache o; Verminderung: starke — —, schwache —.)

Temperaturanstieg.

	Wärmebildung.	Wärmeabgabe.
Adrenalin	oo	o
Cocain	oo	o
Coffein	oo	o
Atropin	oo oder o	o oder —

Temperaturabfall.

	Wärmebildung.	Wärmeabgabe.
Pilocarpin	—	o
Physostigmin...	— —	—
Strychnin	— —	—
Carbol	— —	—
Santonin	— —	—
Antipyrin	— oder o	o oder oo
Natr. saicyl.	— —	—
Acetanilid	—	o
Chinin	—	o
Morphin	— —	—
Curare	— —	—

Man ist bisher über den Wärmehaushalt bei Temperaturanstieg verschiedene Meinung gewesen. Diese Frage ist besonders für Fieberstudien von Wichtigkeit. Aeltere Autoren, z. B. v. Leyden, Liebermeister u.A.[51)] dachten sich als Ursache des Fiebers eine vermehrte Stoffzersetzung. In späteren Untersuchungen wurde indessen festgestellt, (z.B. von Traube, Senator, Kraus, Loewy u. A.[51)]) dass die Stoffwechselvermehrung beim Fieber nicht so gross ist, als bei der Muskelbewegung und Fütterung. Diese verhältnissmässig geringe Vermehrung des Stoffwechsels kann deshalb nicht als Ursache des Temperaturanstieges gelten. Z. T. ist sie die Folge des Temperaturanstieges. Man könnte vielmehr die Beschränkung der Wärmeabgabe als Ursache dafür verantwortlich machen. Es ist bemerkenswert, dass im Beginn eines Schüttelfrostes die Hautgefässe kontrahieren und die Wärmeabgabe dadurch beschränkt wird.

Man darf aber nun mit dieser Annahme nicht zu weit gehen. In meinen Versuchen ist der absolute Wert der Wärmeabgabe beim Temperaturanstieg im Gegenteil etwas gesteigert, doch ist das sehr geringfügig.

Nächstdem ist der Wärmehaushalt beim Temperaturabfall bemerkenswert. Die Wärmebildung ist fast stets verringert. Die Wärmeabgabe ist nur nach den Antipyretika und Pilocarpin vermehrt, sonst ist die Abgabe vermindert. Dieser Modus der Wärmeoekonomie, d. i. gleichzeitige Verminderung der Wärmebildung und-abgabe wurde von Krehl und Matthes[52] beim Kollaps beobachtet. Es ist also fraglich, ob es sich hier nicht um Kollaps handelte. Nach Schmiedeberg handelt es sich bei der nach Carbol beobachteten Temperatur um Kollapstemperatur.

Danach ist der temperatursenkende Prozess der Krampfgifte usw. zu einfach, als dass man wie Harnack und Hans Meyer, ihnen eine so grosse Bedeutung beimessen könnte. Es ist jedoch sicher, dass der Temperaturabfall durch diejenige kleine Dosis erzielt wird, die keinen Krampf hervorruft. Jedenfalls gibt es hier keine schwere Vergiftung, weil die Temperatur nach kurzer Zeit wieder zur Norm zurückkehrt. (Kapitel 9.) Den Zirkulationszustand kann man bei der kleinen Maus nicht feststellen.

Der absolute Wert der Wärmeabgabe ist beim Temperaturanstieg nicht vermindert; ebensowenig ist er beim Temperaturabfall gesteigert. Dahingegen ist die Wärmebildung bei Temperaturanstieg stets vermehrt und beim Temperaturabfall stets vermindert. Bei der Pharmakologie des Wärmehaushaltes der Maus spielt also der chemische Prozess die Hauptrolle. Es ist jedoch die Vermehrung der Wärmebildung für sich allein nicht imstande die Körpertemperatur zu steigern, weil der absolute Wert der Vermehrung nicht so gross ist.

Schluss der IV. Abteilung.

Wenn wir nun das Vorhergesagte kurz in einigen Sätzen zusammenfassen, so ergibt sich:

1. Die sympathicuserregenden Gifte verursachen Erhöhung der Körpertemperatur, und die parasympathicuserregenden Erniedrigung.

2. Die erhöhte Temperatur kann durch die entgegengesetzt wirkenden Gifte, mit Ausnahmen einiger Krampfgifte, erniedrigt werden.

3. Die Krampfgifte erniedrigen, nach den Sympathicusgiften angewandt, bisweilen nur die Temperatur des Körperäusseren.

4. Es gelang mir nicht die durch Gifte unter die Norm herabgesetzte Temperatur der Maus schneller zu erhöhen, als die selbständige Erhöhung vor sich geht.

5. Die Temperaturkurve ist je nach dem Gifte verschieden. Die Temperatur des Körperinneren und Körperäusseren gehen nicht parallel.

6. Der Energiewechsel wurde der Temperaturkurve entsprechend untersucht. Die Ergebnisse sind im letzten Kapitel angegeben. Der absolute Wert für die Wärmeabgabe ist beim Temperaturanstieg nicht vermindert; ebensowenig ist beim Temperaturabfall nach Krampfgiften und Narkotica gesteigert. Beim Temperaturabfall nach den Antipyretica und Pilocarpin ist er vermehrt. Dahingegen ist die Wärmebildung beim Temperaturanstieg stets vermehrt und beim Temperaturabfall stets vermindert.

Literatur in IV. Abteilung.

1. Aronsohn u. Sachs. Pflügers Arch. Bd. 37.
2. Hans Meyer. Meyer-Gottlieb's Experimentelle Pharmakologie.
3. Harnack u. Schwegmann. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40.
4. Karplus u. Kreidl. Pflügers Arch. Bd. 129. 135. 143. 171.
5. Tigerstedt. Nagel's Handbuch d. Physiologie. 1909.
   Hans Winterstein's Handbuch d. vergleich. Physiologie. 1910-1914.
6. Starling. Principles of human physiology.
7. Pembrey. Lancet. 1916. ii. S. 217.
8. Hashimoto. Fieberstudien. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 78. S. 406.
9. Richet und Langlois. Zitiert nach Cushny. Pharmacology and therapeutics or the action of drugs. 7. Ed.
10. Mosso. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 23. S. 153.
11. Binz. Ebenda. Bd. 9. S. 31.
12. Barbour. u. Wing. Journal of pharmacol. and exp. therap. 1913. Bd. 5.
13. Morat u. Doyon. Zitiert nach Löwi. Ergebnisse der Physiologie. III. 1.
14. Harnack mit Starke u. Damm. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45. S. 272.
15. Harnack usw. Ebenda. Bd. 45. S. 447.
16. Harnack usw. Ebenda. Bd. 49. S. 157.
17. Gottlieb. Ebenda. Bd. 26.
18. Röhrig u. Zuntz. Pflügers Arch. Bd. 4. S. 57.
19. Haldane. Journal of Physiology. Vol. 13.
20. Verzar. Biochem. Zeitsch. Bd. 34.
21. Frank u. Voit. Zeitschrift. f. Biologie. Bd. 42.
22. Freund. u. Schlagintweit. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 77.
23. Sinelnikow. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1910 S. 279.
24. Carpenter und Benedict. Amer. Journal of Physiol. Vol. 24. 1909.
25. Coleman und Du Bois. Arch. of Intern. Med. 1915, XV, 887.
26. Rubner. Zeitschrift. f. Biologie. Bd. 19.
27. Du-Bois-Reymond. Physiol. d. Menschen u. d. Säugetiere.
28. Tompkins, Stargis und Wearn. Arch. int. Med. 1919. XXIV.
29. Fuchs und Roth. Zeitschrift f. exp. Path. u. Therap. X. S. 187.
30. La Franca. Ebenda VI. S. 1.
31. Sandiford. Americ. Journ. of Physiol. Vol. 51. 1920.
32. Bernstein. Zeitschrift. f. exp. Path. u. Therap. XV.
33. Hari. Biochem. Zeitschrift. XXXVIII. 1912.
34. Wilenko. Biochem. Zeitschrift. XLII. 1912.
35. Means und Du Bois. Arch. of Int. Med. 1917. XIX.

36. Higgins und Means. The journal of pharmacol. and exp. therap. VII. 1915.
37. Marvaud. Zitiert nach Binz. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 9. S. 31.
38. Leblond. Zitiert nach Löwi. Ergebnisse d. Physiol. III. 1.
39. Hare. Zitiert nach Gottlieb. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28. S. 170.
40. Gottlieb. Ebenda. Bd. 28.
41. Kumagawa. Virchow. Arch. Bd. 113.
42. Isenschmid. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 75. S. 10.
43. Riethus. Ebenda Bd. 44.
44. Liepelt. Ebenda Bd. 43.
45. Gessler. Ebenda. Bd. 98.
46. Stühlinger. Ebenda Bd. 43.
47. Löwi. Ergebnisse der Physiologie III. 1.
48. Gottlieb. Meyer Gottlieb. Experimentelle Pharmakologie.
49. v. Böck und Bauer. Zeitschrift. f. Biolog. Bd. X. S. 350.
50. Hirsch. Zeitschrift. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 13.
51. Oppenheimers Handbuch d. Biochemie d. Menschen u. d. Tiere. Bd. VI. 2. Teil.
52. Krehl u. Matthes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38. S. 299.

Aus dem patholog. Institut der Kaiserl. *Kyushu* Universität zu *Fukuoka, Japan.*
(Direktoren: Prof. Dr. Nakayama u. Tawara.)

Beiträge zur Kenntnis der Sarkomentwicklung bei der Transplantation von Mäusekrebs.
(Hierzu Tafel I-II.)

Von

Dr. Tameyoshi Asada und Dr. Yoitsu Okabe.

(*Eingegangen am 29. IX. 1924.*)

Die Sarkomentwicklung bei der Transplantation von Mäusekrebs ist schon von vielen beobachtet, aber noch nicht viel studiert, weil bisher der Transplantationsversuch des neuentstandenen Sarkoms kaum gelungen ist. Wir haben auch diese eigenartige Erscheinung im Jahre 1920 bei einem japanischen Mäusekrebs beobachtet und konnten im nächsten Jahre einen Stamm von reinem Sarkom beschaffen, der bis zur jetzigen XIII. Generation als solcher wiederholt sich gut transplantieren liess. Ueber das Wesen des neuentstandenen Sarkoms innerhalb des Karzinomgewebes wurde schon im Jahre 1922 in der japanischen Zeitschrift für Krebsforschung "GANN" Vol. XVI etwas veröffentlicht. Wir wollen hier über die weiteren Untersuchungsergebnisse berichten.

Häufigkeit der Sarkomentwicklung bei unserem Mäusekrebs.

Die Sarkome entwickelten sich bei der wiederholten Transplantation von unserem Mäusekrebs viel häufiger in den früheren Generationen. Wir haben dies schon in der II. Impfgeneration erfahren. Bei der genaueren histologischen Untersuchung von Impfgeneration VI. bis XV. unseres Karzinoms, fanden sich 32 Sarkome, (24 gemischte Tumoren und 8 reine Sarkome), unter 180 Impftumoren. Wie die Tabelle 1 zeigt, fanden wir reine Sarkome bei der VI. Impfgeneration 1, bei der VII. G. 5, bei der VIII. G. 1, bei der IX. und X. G. niemals, bei der XI. G. 1, und bei der XII. XIII. XIV. XV. G. niemals. Es vermindert sich also die Häufigkeit der Entwicklung der reinen Sarkome mehr und mehr mit der Wiederholung der Transplantation von Mäusekrebs. Diese Tatsache schien sich auch bei dem weiteren

Transplantationsversuch zu bestätigen. Neuerdings erscheinen nämlich solche Sarkome viel weniger, und nur in einem ganz beschränkten Teil des ursprünglichen Karzinomgewebes. Wir finden jetzt kaum einen Impftumor, der total von reinem Sarkom durchsetzt ist.

Transplantationsresultat des neuentstandenen Sarkoms.

Wenn einmal das Sarkomgewebe innerhalb des ursprünglichen Krebsgewebes erscheint, so sinkt die Impfausbeute und die Wachstumsenergie des Impftumors erheblich. Diese Tatsache haben auch L. Loeb und Bashford schon beobachtet. Wir wollen von der Tabelle 1 die Impfausbeute des gemischten Tumors und des reinen Sarkoms berücksichtigen.

A) Unter 24 gemischten Tumoren, welche aus Krebs und Sarkomzellen bestehen, wurden 12 solche Tumoren zur nächsten Generation mit einer Impfausbeute von 38 % transplantiert. Unser ursprünglicher Mäusekrebs hat dagegen eine viel höhere Impfausbeute und Wachstumsenergie. Nr. 30, nämlich, der bis zum Ende im grossen und ganzen die Struktur des Karzinomgewebes beibehielt, wurde mit einer Impfausbeute von ca. 60 % zu weiteren Generationen verimpft. Diese Herabsetzung der Impfausbeute sowie der Wachstumsenergie ist um so auffallender, je mehr der Sarkomanteil über das Karzinomgewebe überwiegt.

B) Unter reinen Sarkomen, in denen sich gar keine Krebszellen nachweisen liessen, wurden 5 solcher Tumoren mit 5 %iger Impfausbeute auf andere Mäuse verimpft. Ausserdem wuchsen solche Transplantate äusserst langsam. So konnten wir unter solchen reinen Sarkomen nur einen Fall Nr. 94 (7) zu weiteren Generationen transplantieren.

C) Bis wir diesen Stamm von reinem Sarkom gewannen, fanden sich viele Schwierigkeiten. Wir konnten, wie Tabelle 2 zeigt, die herabgesetzte Impfausbeute und Wachstumsenergie eines solchen Impftumors durch Rezidivierung sich erholen lassen. Der obenerwähnte Tumor von Nr. 94 (7), der Stamm von reinem Sarkom, ist nichts anderes als ein Nachkömmling von der XII. Generation des primären Krebses.

Wir wollen im folgenden sein Transplantationsresultat berücksichtigen. Wie Tabelle 2 zeigt, fanden sich in seiner VII. Generation (Nr. 16) zwei gemischte Tumoren, in der VIII. u. IX. G. keine Sarkome. In der X. G. fanden sich zwei gemischte Tumoren, bei einem von denen — Nr. 45 (2) — war die Impfung zuerst ganz missgelungen und auch bei seinem erstmalig rezidivierten Tumor negativ geendet, endlich bei seinem zweimalig rezidivierten Tumor gelang die Impfung. In der XI. G. fanden sich zwei Tumoren, der eine Karzinom, der andere ein gemischter Tumor — Nr. 88 (2). Der letztere

Tabelle 1.

Generation	Fall	Tiernummer	Histol. Befunde	Impfprozent
VI	1	No. 16 (10)	Carc. u. Sarc.	43 %
	2	23/VI Tr.	rein Sarc.	— —
	3	1/VII Tr.	Carc. u. Sarc.	57 %
	4	11/VII Tr.	Carc. u. Sarc.	0 %
VII	5	Nr. 1 (1)	rein Sarc.	— —
	6	Nr. 1 (3)	rein Sarc.	— —
	7	K. 11 (4)	Carc. u. Sarc.	5 %
	8	Nr. 5 (1)	rein Sarc.	2 %
	9	Nr. 5 (3)	rein Sarc.	0 %
	10	Nr. 5 (4)	rein Sarc.	6 %
	11	Nr. 16 (10)	Carc. u. Sarc.	5 %
VIII	12	Nr. 25 (4)	rein Sarc.	3 %
	13	K. 15 (4)	Carc. u. Sarc.	62 %
IX	14	Nr. 45 (2)	Carc. u. Sarc.	20 %
	15	Nr. 45 (3)	Carc. u. Sarc.	14 %
	16	K. 24 A (1)	Carc. u. Sarc.	— —
X	17	Nr. 50 B (3)	Carc. u. Sarc.	— —
	18	Nr. 59 (7)	Carc. u. Sarc.	60 %
	19	Nr. 88 (2)	Carc. u. Sarc.	57 %
	20	Nr. 96 (7)	Carc. u. Sarc.	— —
XI	21	Nr. 94 (1)	Carc. u. Sarc.	— —
	22	Nr. 94 (6)	Carc. u. Sarc.	— —
	23	Nr. 94 (7)	rein Sarc.	14 % — !
	24	K. 26 A (2)	Carc. u. Sarc.	— —
	25	K. 30 B (4)	Carc. u. Sarc.	— —
	26	K. 30 B (2)	Carc. u. Sarc.	— —
XII	27	Nr. 54 (7)	Carc. u. Sarc.	— —
	28	K. 32 (7)	Carc. u. Sarc.	— —
XIII	29	G. 8 (3)	Carc. u. Sarc.	91 %
XIV	30	Nr. 67 (3)	Carc. u. Sarc.	— —
	31	Nr. 74 (3)	Carc. u. Sarc.	— —
XV	32	Ov. XII (1)	Carc. u. Sarc.	50 %

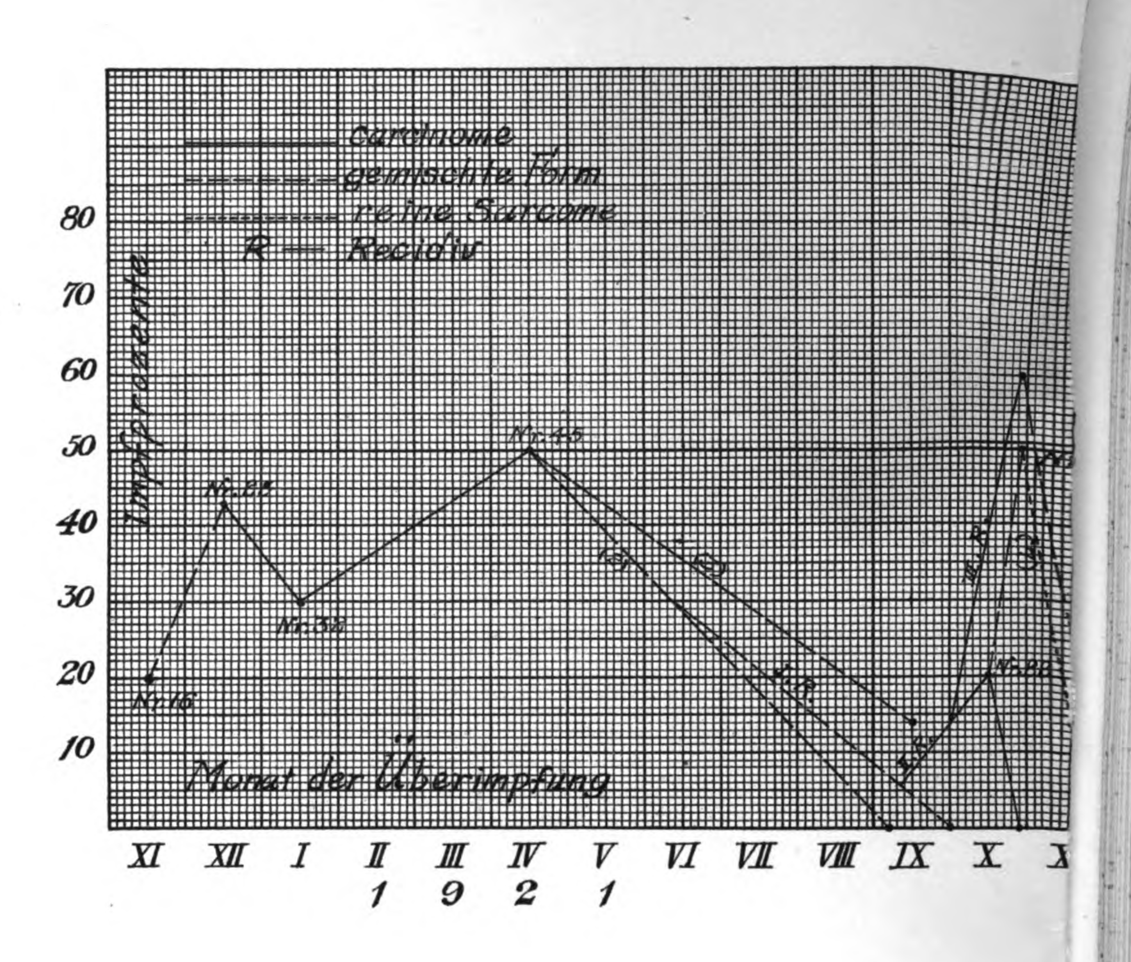
war weiter positiv geimpft. In der XII. G. fand sich ein reiner Sarkomstamm — Nr. 94 (7), welcher auf weitere Generationen verimpft wurde. Selbst bei diesem Stamm war die Virulenz des Impftumors äusserst schwach, sodass wir manchmal durch Impfung des rezidivierten Keims das Leben der Tumorzellen anfachen mussten. Also nennen wir dies "Rezidiv-Impfmethode". Nämlich das langsam gewachsene Transplantat wird grossenteils exstirpiert und ein gar kleines Gewebe bleibt zurück. Dann werden die gebliebenen Tumorzellen bald rezidivieren, viel rascher wachsen. So muss natürlich dieser rezidivierte Tumor erfolgreicher weiter geimpft werden können.

Die eigenartige Erscheinung von Sarkomentwicklung bei der Transplantation von Mäusekrebs ist schon von vielen beobachtet, trotzdem war es in der Literatur abgesehen von Ehrlich u. Apolant bisher wenig bekannt, dass man reines Sarkom durch mehrere Generationen transplantieren kann.

Wie schon erwähnt, war die Impfausbeute sowie die Wachstumsenergie des reinen Sarkoms in den früheren Generationen so schwach, dass die Rezidiv-Impfmethode mehrmals von uns angewandt wurde. Aber wir fanden bei der wiederholten Transplantation desselben eine eigenartige Steigerung der Impfausbeute und der Wachstumsenergie, also konnten wir neuerdings ohne Anwendung der Rezidiv-Impfmethode mit gesteigerter Impfausbeute, wie die Tabelle 2 zeigt, weiter gut impfen. Diese Steigerung der Virulenz von neuentstandenem Sarkom ist auch bei dem Ehrlich-Apolant'schen Fall in Erscheinung getreten.

Was ist das neuentstandene Sarkom?

Diese Frage ist bis jetzt noch nicht völlig entschieden. Hierfür kommen bisher zur Erklärung drei Möglichkeiten in Betracht: Mischgeschwulst-Theorie, Umwandlungstheorie und Reiztheorie. Schlagenhaufer äussert sich dahin, dass der Ausgangstumor neben den Krebszellen einen Sarkomkeim in einer indifferenten embryonalen Zellform enthalte, die sich durch Reizung zur Geschwulst entwickeln könne. Krompecher nimmt auf Grund von embryologischen und zoologischen Tatsachen an, dass sich die epithelialen Zellen im biologischen Sinne bindegewebig umwandeln können, dass diese Umwandlung auch im pathologischen Tumorgewebe möglich sei. L. Loeb meinte, dass bei dieser allmählichen Sarkomentwicklung aus Mäusekrebs die Parasiten im Spiele wären, die auf das Bindegewebe einen Reiz ausüben. Ehrlich u. Apolant beobachteten 1905 bei der Transplantation von Adenocarcinom in der 14 Impfgeneration die Entstehung eines reinen Spindelzellensarkoms, das bis zur 26. Impfgeneration mit immer gesteigerter Impfausbeute sich transplantieren liess. Dabei erklärten sie diese Sarkomentwicklung durch



Carcinome
gemischte Form
reine Sarcome
R — Recidiv
Impfprozente
Monat der Überimpfung
80
70
60
50
40
30
20
10
XI
XII
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
X
1 9 2 1



die Annahme, dass bei den fortgesetzten Transplantationen neben den Krebszellen auch Bindegewebe verpflanzt wird, das durch die zahlreichen Tierpassagen im fremden Organismus eine bis zur Geschwulstbildung sich steigernde Proliferationsfähigkeit erhält. W. H. Woglom berichtete im Jahre 1917 unter dem Thema "Significance of the cartilage in a carcinochondrosarcoma of the mouse" folgendermassen. "The presence of cartilage in the sarcomatous portion of a carcinosarcoma in the mouse strongly suggests that the sarcomatous part was of connective tissue, rather than of epithelial origin". Aber es muss lebhaft discutiert werden, ob der Knorpel wirklich von Bindegewebe entstehen wird. Wir möchten bei seinem Maustumor vielmehr vermuten, dass der primäre Tumor irgendeinen Keim von Knorpel enthalte.

Wir konnten bei genaueren biologischen und morphologischen Untersuchungen von unserem Mäusekrebs keineswegs die obengenannten Hypothesen bestätigen; vielmehr möchten wir glauben, dass das neu entstandene Sarkombild nur ein scheinbares und nichts anderes als Krebs selbst ist, indem dieser nur morphologisch das sarkomatöse Aussehen darbietet. Diese Erwägung stützt sich auf folgende Untersuchungsergebnisse.

Histologische Untersuchung.

Die primäre Geschwulst unseres Falls stellte ein fast typisches Bild von Adenocarcinom dar. Schon in der zweiten Generation geht in den meisten Fällen der adenomatöse Bau verloren und zeigt hauptsächlich das Bild von Carcinoma solidum alveolare, ausserdem geht manchmal die Alveolenbildung verloren, und es erscheint ein Rundzellensarkom, wenn die Tumorzellen einer ungünstigen Bedingung ausgesetzt sind. Viel häufiger verändern die eigentlichen Krebszellen ihre Form langspindelförmig wie beim Spindelzellensarkom, besonders in der Gegend von nekrotischen Herden. Manchmal erscheint sogar das Krebsgewebe myxosarkomartig, indem das Stroma schleimig sich verflüssigt.

Diese morphologische Veränderungen der Geschwulstzellen sind schon von vielen Autoren beobachtet. T. Kato sah bei dem transplantablen Chondrosarkom eines Haushuhnes eine spindelzellensarkom-und myxosarkomartige Veränderung der Geschwulstzellen. K. Ichikawa fand bei seinem künstlich erzeugten Theerkrebs eine sarkomatöse Umwandlung desselben. Auch fand Fibiger eine ähnliche Umwandlung seines künstlich erzeugten Krebs in der dritten Impfgeneration.

Kurz gesagt, die Krebszellen unseres Falles verändern unter den Umständen ihre Form sicher spindelförmig.

Wenn wir die Sarkomentwicklung bei der Transplantation von Mäusekrebs genau betrachten, so finden wir, dass in den beginnenden Stadien immer zuerst die gemischte Form von Karzinom und Sarkom erscheint. Nur müssen wir, bis wir reine Spindelzellensarkome gewinnen, in den meisten Fällen dieses Vorstadium längere Zeit hindurch verlaufen lassen. Wird dieses Sarkom im beginnenden Stadium mit dem mehrmals transplantierten reinen Sarkom verglichen, so findet man auffallende Unterschiede zwischen beiden: das im transplantierten Karzinomgewebe neu entstandene Sarkom besteht meist aus relativ kurzspindeligen, gewöhnlich noch keine Bündel bildenden Zellen, die während des weiteren Wachstumes oder bei wiederholten Transplantationen langspindelige Form annehmen und zugleich von einer fibrillären Grundsubstanz durchsetzt sind. Indem solche spindeligen Zellen mit beigemengten Bindegewebsfibrillen deutliche Zellbündel bilden, nach verschiedenen Richtungen gewunden verlaufen und sich untereinander verflechten, entsteht erst das Sarkombild, das von dem gewöhnlichen primären Spindelzellensarkom in nichts abzuweichen scheint. Das Bild ist aber nur ein scheinbares: denn es dürfte keine allmähliche Umgestaltung von kurzspindeligen Zellen zu lang spindeligen, sondern müsste von Anfang an ein ziemlich endgültiges Bild von Spindelzellensarkom darbieten, wenn das Sarkom wirklich bindegewebiger Natur wäre.

Wir konnten sogar bei jüngeren Tumoren, die 13 Tage nach der Transplantation untersucht wurden, dem Bild von beginnenden Stadien der Sarkomentwicklung begegnen, in denen ein allmählicher direkter Uebergang der Karzinomzellen zu den Sarkomzellen sicher festgestellt wurde: hier werden nämlich Krebsalveolen nach einer Richtung hin allmählich schmal lang, bandartig; dementsprechend verlängern sich auch Zelleib und Zellkern und werden endlich spindelförmig, um mit den dazwischen auftretenden Bindegewebsfibrillen schliesslich eine rein sarkomatöse Gewebsstruktur zu zeigen. (Siehe Tafel II. Fig. 5, 6 u. 7).

Weitere Veränderungen bei der Transplantation eines Tumorstückchens, das neben Karzinomgewebe auch gleichzeitig Sarkomgewebe enthielt, sind sehr interessant. In diesem Fall finden wir, dass sich häufig nur Karzinogewebe entwickelt, oder das Bild vom beginnenden Stadium der Sarkomentwicklung wiederholt wird. Bis wir reines Sarkom gewinnen, müssen wir mehrere Generationen von gemischter Form des Karzinoms und Sarkoms durchlaufen. Wenn die beiden Formen von Tumoren zwei verschiedene Ursprünge haben, d. h. einen epithelialer und einen anderen

bindegewebiger Natur, so können sie sich bei weiteren Transplantationen ganz leicht in zwei verschiedene Richtungen differenzieren.

Die Grenze der beiden Gewebe in gemischter Form ist manchmal scharf, manchmal, wie schon oben erwähnt, ganz allmählich übergehend. Im ersten Falle scheinen beide Gewebe verschiedene Ursprünge zu haben. Aber wenn man den ersten Beginn von Sarkomentwicklung untersucht, so findet man niemals eine scharfe Abgrenzung zwischen beiden Geweben, die allerdings mit der Zeit schärfer abgrenzt werden, indem sie nach verschiedenen Richtungen isoliert wachsen. (Tafel I. Fig. 3).

Wie die anderen Forscher beobachteten wir die Proliferation von interstitiellem Bindegewebe. Das interalveolare Bindegewebe wuchert zuweilen sehr stark und dringt baumartig zwischen die Krebszellen ein, sodass diese gewucherten jungen Bindegewebszellen, Fibroblasten, in einigen Fällen von den spindelförmig veränderten Krebszellen kaum differenziert werden können. Wir denken, dass diese Bindegewebsproliferation die wichtigste Grundlage der Reiztheorie ist, die von vielen behauptet wird. Aber sie wird nach unserer Untersuchung, bes. bei vitaler Färbung, leicht als unrichtig erkannt.

Das neu entstandene Sarkom bietet das Bild von fast typischem Spindelzellensarkom dar, welches nach den mehrmals wiederholten Transplantationen im ganzen unverändert bleibt. Manchmal aber scheint es myxomatös, indem das Stroma schleimig verflüssigt ist. Diese Veränderung sehen wir auch bei seinem ursprünglichen Krebs. In den späteren Generationen des reinen Sarkoms treffen wir niemals wieder deutliche Alveolenbildung, wie wir bei unserem Mäusekrebs zu sehen pflegen. Trotzdem nehmen solche Sarkomzellen manchmal seine Form rundlich an und stellen ein Bild von ursprünglichem Krebs dar.

Die vitale Färbung.

Um die oben erwähnten Befunde zu bestätigen, haben wir die vitale Karminspeicherung angewandt. Die bisherigen morphologischen Untersuchungsmethoden, bzw. Gitterfaserfärbung, u a., können niemals sicher die Natur der Zellen entscheiden. Die gegenwärtig beste Methode, durch welche man die epitheliale oder mesenchymale Natur der Geschwulstzellen entscheiden kann, dürfte wohl die vitale Färbung sein. Nach Prof. Kiyonos diesbezüglichen grundlegenden Untersuchungen sollen nämlich Zellen, welche irgendwie mesenchymalen Ursprung haben, stets Karmingranula aufspeichern, während sämtliche Zellen epithelialer Natur mit einigen Ausnahmen ganz und gar dieses Charakters entbehren. Die Resultate unserer Untersuchungen ergeben folgendes. Die fast typische sarkomatöse Gewebsstruktur

wurde durch spindelige Tumorzellen gebildet, die ganz gleich wie die ursprünglichen Krebszellen keine Karmingranula aufspeicherten. Dagegen speicherten die histiozytären Zellen, die in den nekrotischen Herden sogar tief in das spindelzellensarkomartige Gewebe (aber niemals in die Krebsalveolen selbst) eindrangen, zahlreiche grobe Granula im Zelleibe auf. Ausserdem nahmen die gewucherten interalveolären und kapsulären Bindegewebszellen, d. h., Fibroblasten, stets schöne feine Granula im Zelleibe auf.

Wenn also unsere in Frage stehende sarkomartige Geschwulst, wie Ehrlich u. Apolant u. a. behaupten, bindegewebiger Natur wäre, so müssten die Geschwulstzellen Karmingranula so gut wie die Fibroblasten aufspeichern. Unser diesbezügliches Resultat fiel jedoch negativ aus. Diese biologischne Eigenschaften der sog. Sarkomzellen zur vitalen Karminspeicherung werden bis zum Ende niemals verändert, wenn auch diese Geschwulst wiederholt bis zur nunmehr XIII. Generation transplantiert wird.

Die Oxydasen-Reaktion der Geschwulstzellen wurde auch mit α-Naphtol und Dimethylparaphenylendiamin nach Katsunuma'scher Methode untersucht. Die spindelzellensarkomartigen Tumorzellen zeigten gleich wie die ursprünglichen Krebszellen deutliche positive Reaktion. Aber wir bezweifeln, ob die Oxydasen-Reaktion wirklich die Natur der Geschwulstzellen, einer epithelialen oder mesenchymalen, entscheiden kann. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen ergaben folgendes. Fibrosarkom (Epulis), Osteoblastisches Sarkom, Chondromzellen bei der multiplen kartilaginären Exostose, myelogenes Sarkom, zwei Fälle von ileocoecalem Rundzellensrkom(?), Cancroid, Adenocarcinom des Magens und Darms, zeigten alle stark oder schwach positive Oxydasenreaktion. Nur in einem Fall von einem aus der Subcutis ausgegengenen Spindelzellensarkom fiel dieselbe negativ aus.

Unsere obenerwähnten biologischen und morphologischen Untersuchungen, um die Natur der neu entstandenen spindelzellensarkomartigen Geschwulstzellen klar zu stellen, können folgendermassen zusammengefasst werden.

Das innerhalb des implantierten Mäusekrebses entstandene spindelzellensarkomartige Gewebe ist epithelialer Natur, und zwar nichts anderes als das modifizierte Karzinomgewebe, das

sich nur morphologisch, aber keineswegs biologisch sarkomatös umgewandelt hat. Selbst wenn dieses sog. Sarkom wiederholt transplantiert wird, verändert es niemals seine epitheliale Natur, denn die vitale Karmispeicherung fehlt stets.

Die Bedeutung der sog. Sarkomentwicklung des Mäusekrebses.

Wir wollen aus dem Grunde, dass das von Mäusekrebs entstandene sog. Sarkom epithelialer Natur ist, ferner dass die Impfausbeute und die Wachstumsenergie des sog. Sarkoms auffallend schwächer als die des ursprünglichen Krebses ist, die Bedeutung dieser Sarkomentwicklung erklären. Mit anderen Worten, warum werden die Krebszellen morphologisch eine spindelzellensarkomartige Form annehmen? Zur Erklärung dieser eigenartigen Erscheinung bestehen zwei Möglichkeiten. Die Herabsetzung der Virulenz des neu entstandenen Sarkoms, welche wir schon unzweifelhaft bestätigt gefunden haben, könnte einmal darauf zurückzuführen sein, dass der ursprüngliche Krebs seine Form sarkomatös verändert. Im Gegenteil kann man aber auch vermuten, dass die Lebenskraft der Krebszellen zuerst herabsetzt wird und daran anschliessend die Krebszellen ihre Form aktiv sarkomatös verändern. Die erste Annahme bedeutet regressive Veränderung, d. h. die sarkomatöse Entartung; die letztere bedeutet einen progressiven Vorgang. Wenn dabei die sarkomatöse Veränderung eine degenerative wäre, dürfte solches sog. Sarkom kaum wiederholt mit steigernder Impfausbeute (wie bei unserem Fall) transplantiert werden können. Also ist man zu der Annahme berechtigt, dass diese Sarkomzellen nichts anderes als Krebszellen seien, die, um der ungünstigen Bedingung sich anzupassen, ihre Form sarkomartig, spidelzellig verändern; sodass solches Sarkom eine mit der wiederholten Transplantation immer steigende Impfausbeute darbietet. Diese Annahme wird auch wohl von folgendem bestätigt. Nämlich bei der Zickzackimpfung zwischen Maus und Ratte, über welche von Okabe in dieser Zeitschrift berichtet wird, wurde dieses sog. Sarkom sehr leicht bis zur 18. Impfgeneration geimpft, während der ursprüngliche Krebs kaum auf die Ratte übertragen wurde. Zur Erklärung dieser Ergebnisse finden wir vorläufig keinen anderen plausiblen Grund, als die Annahme, dass solche Sarkomzellen, um sich dem Rattenorganismus leicht anzupassen, sich schon morphologisch sarkomatös verändert haben.

Literaturverzeichnis.

1) L. Loeb, Ueber Entstehung eines Sarkoms nach Transplantation eines Adenokarzinoms einer japanischen Maus. Zeitschr. f. Krebsforch. Bd. 7. Heft 1. S. 80.
2) Ehrlich u. Apolant, Beobachtung über maligne Mäusetumoren. Berliner kl. W. 1905 Nr. 28. S. 871.
3) Ehrlich u. Apolant, Zur Kenntnis der Sarkomentwicklung bei Karzinomtransplantation. Centralbl. f. allg. Path. 1906. Nr. 13.
4) Bashford, Murray und Haaland, Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Berliner kl. W. 1907. Nr. 38, 39.
5) William H. Woglom, Significance of the cartilage in a carcinochondrosarcoma of the mouse. Journ. of cancer research. Vol III. 1918.
6) Schlagenhaufer, Carcinom und Riesenzellensarcom derselben Mamma. Centralbl. f. allg. Path. Nr. 10.
7) Krompecher, Ueber die Beziehung zwischen Epithel und Bindegewebe bei den Mischgeschwülsten und über das Entstehen der Karzinosarkome. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 1908. XLIV. S. 88.
8) Kiyono, Die vitale Karminspeicherung. 1914. Jena.
9) Asada, Beiträge zur Kenntnis der Sarkomentwicklung bei der Transplantation von Mäusekrebs. „GANN" The japanese journal of cancer research. Vol. XVI. 1922.
19) Okabe, On the Zigzag transplantation of the mouse tumor. „GANN" The Japanese journal of the cancer research. Vol. XVII. 1924.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

Fig. 1. Primärer Tumor, Adenocarcinom.

Fig. 2. Ein gemischter Tumor von Carcinom (C) und sog. Sarcom (S) in der 6 ten Impfgeneration.

Fig. 3. Vergrösserung 200 : 1. Ein 140 Tage nach der Impfung überlebender gemischter Tumor von Carcinom (C) und sog. Sarcom (S) in der 9 ten Impfgeneration, bindegewebig (Bg) scharf begrenzt.

Fig. 4. Vergrösserung 200 : 1. Nr. 88, 11-te Impfgeneration. Ein gemischter Tumor von Carcinom (C) und sog. Sarkom (S).

Tafel II.

Fig. 5. Vergrösserung 55 : 1.

Fig. 6. Vergrösserung 200 : 1. Nr. 96 (7), 11-te Impfgeneration. Ein Bild von der beginnenden Sarkomentwicklung; Carcinomzellen (C) verändern allmählich sich spindelzellensarkomartig (S).

Fig. 7. Vergrösserung 200 : 1. Nr. 94 (6), 12-te Impfgeneration. Allmählicher direkter Uebergang der Carzinomzellen zu den sog. Sarkomzellen.

Fig. 8. Vergrösserung 200 : 1. Ein wiederholt transplantiertes reines Sarkom.

Tafel I.

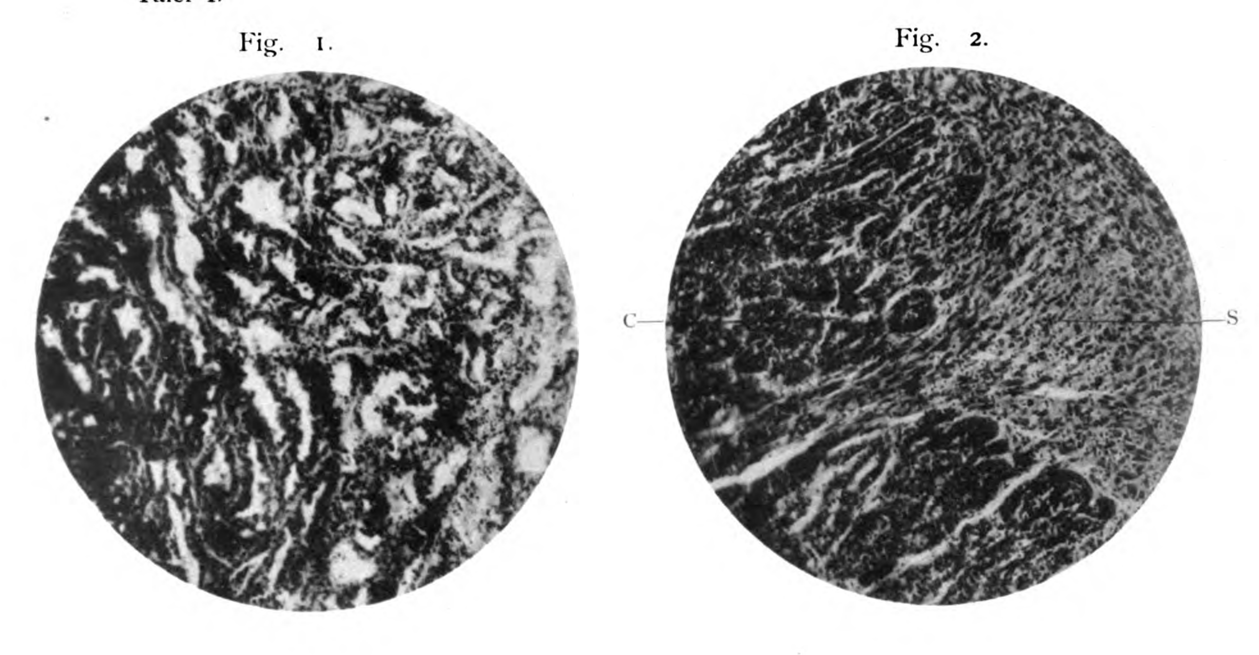


Fig. 1.

Fig. 2.

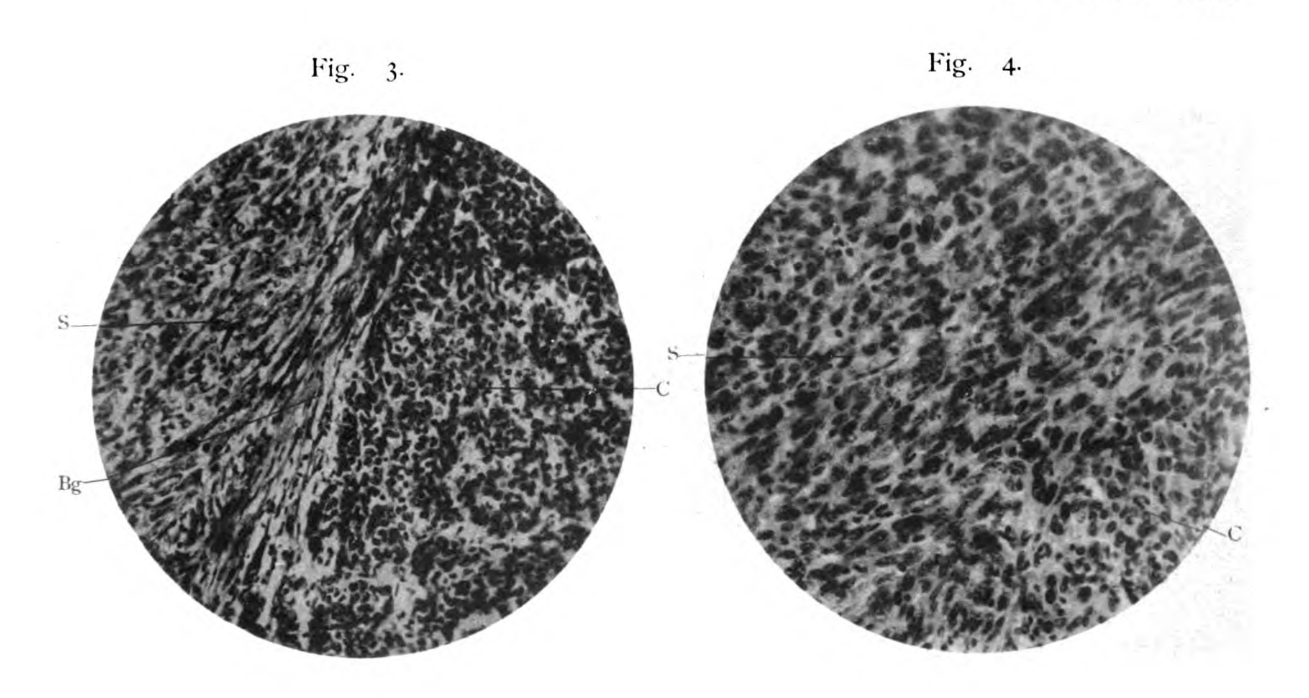


Fig. 3.

Fig. 4.

Tafel II.

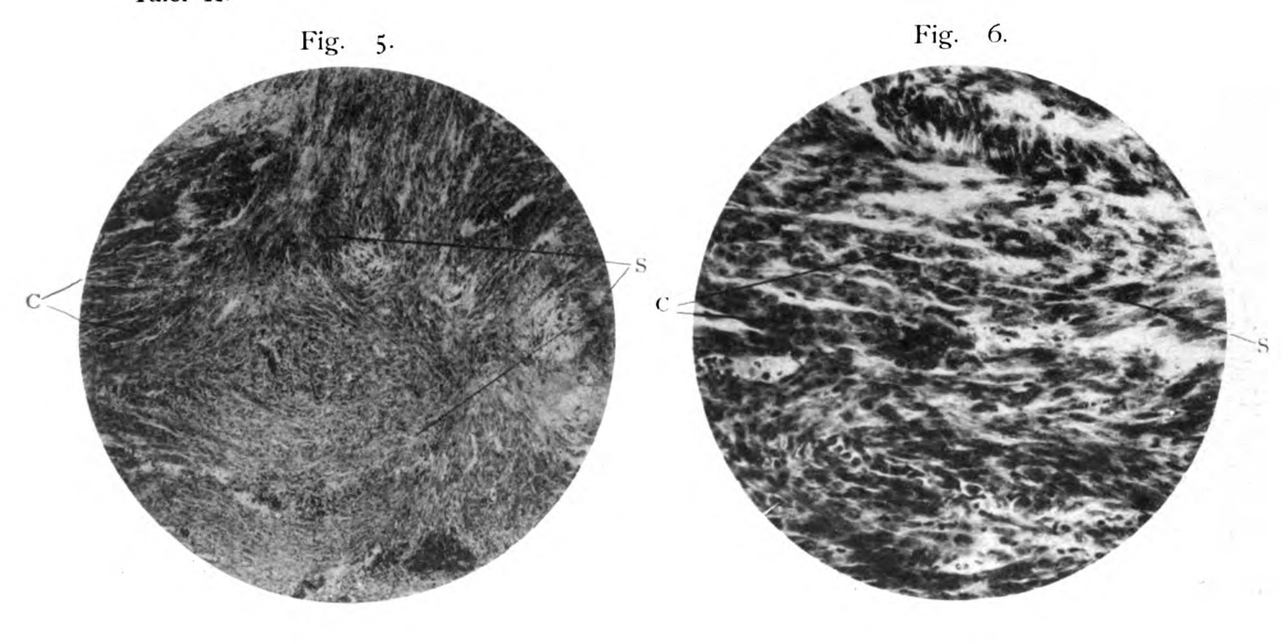


Fig. 5. Fig. 6.

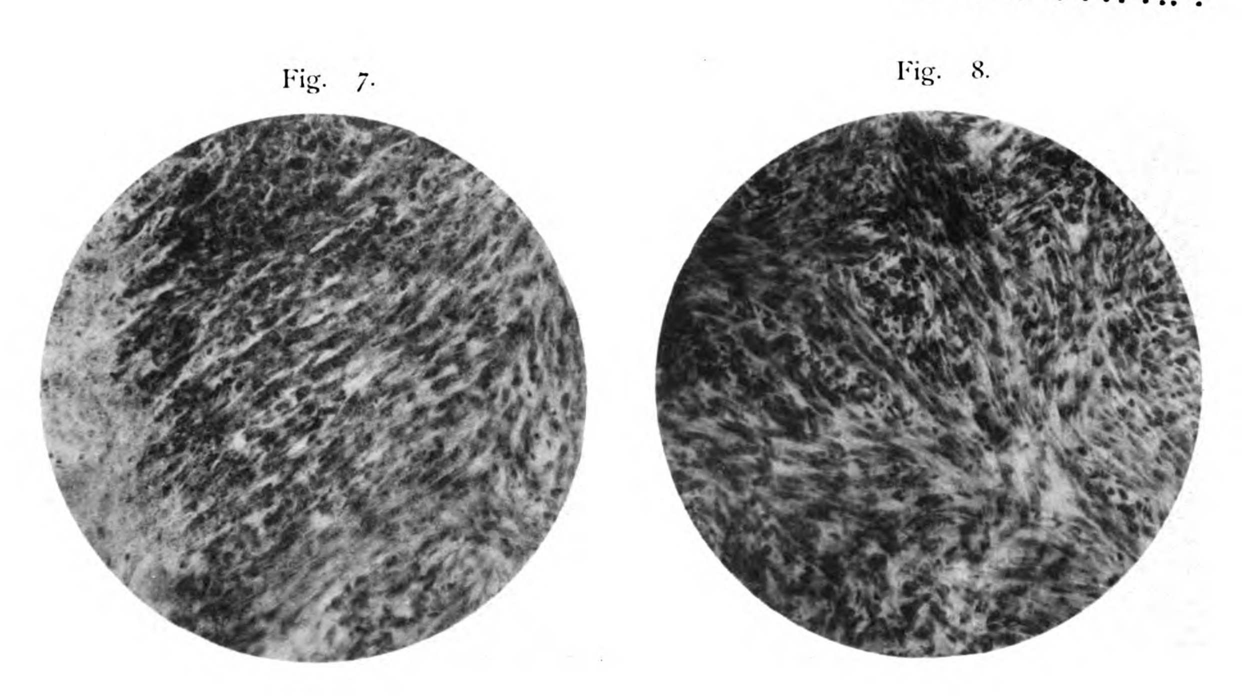


Fig. 7. Fig. 8.

(From the Pathological Laboratory of the Medical Department of the Imperial University of Kyushu, Japan.)

On the Zigzag Transplantation of the Mouse Tumor.

By

Dr. YOITSU OKABE.

(Received for publication, September 29th, 1924)

The Contents.

Chapter I. Introduction and literature.

Of all the published works of researches in connection with the transplantation of animal tumors there are but very few about the transplantation of dog and marmot tumors, but those about mice and rats tumors are relatively numerous, and moreover, transplantation between the same species of mice and rats were carried out in various ways and for various purposes, but those between foreign species, that is, transplantation from mice to rats are relatively rare. In 1906, for the first time, *Ehrlich* succeeded in the famous experiment of zigzag transplantation of mouse tumors between rats and mice, and accordingly he established the theory of so called "Atreptic Immunity". After that we have three works of *Bashford*, *Russel* and *Levin-Sittenfield*. In Japan we have *Prof. Nagayo*'s and *Dr. Yoshioka*'s investigations. Since the latter part of

May, 1922, I transfered *Yamamoto*'s mouse tumor to rats, and then in one of them I have succeeded in a zigzag transplantation continued to the 18th generation, and in another continued to the 6th generation, always from rat to rat without returning back from rat to mouse from which the tumor cells came.

On the other hand, I am now transplanting the mouse tumor to rat and studying the tumor immunity between different species; the results will be reported shortly.

The first and representative test for tumor transplantation from mice to rats is *Ehrlich's* zigzag transplantation. *Ehrlich*, in 1906, at the meeting of the international Cancer Research Association in Heiderberg and Frankfurt, published his results and established his famous theory of "Atreptic Immunity". At first *Ehrlich* transplanted the mouse tumor from mice to rats in order to test the developmental influence of the full virulent tumor in the tissue of rats of different specieses. Then the tumor was transplanted to rats, it grew during the first 8 days in the same manner as in the mouse's body surrounded by the thick tunnic together with the rest of the first emulsion transplanted. Microscopically it showed the karyokinetic figures. But after 10 days, when developed to the maximum it gradually became smaller and smaller, and it was totally absorbed after 8—10 days or more without exception.

The tumor thus developed at the maximum could not grow more in the next generation, but it could grow just in the same manner as in the first. In these ways *Ehrlich* could continue the zigzag transplantation from mice to rats and from rats to mice and so on to the 14th generation. He could not find out the decrease of its virulence. *Ehrlich* had explained these phenomena by the theory that tumor cells needed certain nutritive stuffs so called X stuffs, in order to develope continually, and this X stoffs exist in the mouse but not in the rat, the source of the tempolary development of the mouse tumor transplanted into the rat is the X-stuff which were brought over together with the tumor from mouse to rat, and during the first 8 days, namely as long as the X stuff last, the tumor can exist and grow in the rat. So *Ehrlich* called the immunity of the rat "Atreptic Immunity". But *Bashford* found that the virulence decreases in the course of zigzag transplantation of the mouse carcinoma from mice to rats and said that tumor immunity between different species can not be explained by *Ehrlich's* "Atreptic Immunity". *Russel* transplanted into the rat *Jensen's* mouse tumor of weak virulence and found that the tumor emulsion had not increased, but on the contrary, it gradually decreased and at last after about 7-8 days it could not be felt. In this case, moreover, it is evident that the tumor cells did not abort but developed very slowly. The tumor cells which were incised and extirpated 9 days after the transplantation showed karyokinetic figure. He added that the other tumor cells showed the first stage of degeneration. Moreover he made a distinction between mouse and rat in regard to the peripheric condition of the tumor transplanted, and shewed that in the case of the rat the growth of the bloodvessels was quicker and the reaction of surounding cells was harder than in the case of the mouse.

Levin and *Sittenfield* for the first time transplanted *Ehrlich's* rat sarcoma and *Flexner-Jobbling's* rat carcinoma into mice and *Ehrlich's* mouse carcinoma into rats, but all these showed only small nodules in the bodies of a foreign species, and moreover if it was brought back into the original species, it did not show even a node, that is to say, it did not succeed in the zigzag transplantation. The zigzag transplantation of *Ehrlich's* mouse sarcoma and *Bashford's* mouse carcinoma succeeded but only for 2-3 generations. But it "took" in these cases in a very much smaller percentage than in the cases in which the tumors were transplanted from mouse to mouse without passing through the rat body. In the case of *Bashford's* mouse carcinoma the percentage

of "takes" stood at 90 % but that of zigzag transplantation stood at only 5 %. In the case of *Ehrlich's* mouse sarcoma the percentage of the control stood at 77.8 % and that of its zigzag transplantation stood at 15.4 %.

Therefore the authors maintained that *Ehrlich's* explanation of transplantation between foreign species does not explain all the facts concerned. They said that if a mouse tumor could not develop in the rat only for the want of the special nutritive stuffs, it would be virulent if that tumor were carried back to the original animals. But on the contrary, the tumor decreased its virulence during the sojourn of 7-8 days in the rat's body, and it ended negatively or extraordinarily decreased its positivity when it was carried back once more to the original host. These facts can not be explained by *Ehrlich's* theory, moreover the temporary host, the rat organism itself, exercises a serious influence over the development of the tumor cells.

In our own country Drs. *Nagayo* and *Wago* tested the transplantation of *Bashford's* mouse carcinoma from mouse to rat, hypodermically or into the eyeball, and they reported that some of the transplantation of the tumor which was once positive becomes negative if it is inoculated once more into the mouse or twice from rat to rat.

Yoshioka transplanted a mouse carcinoma (of unknown line) to a rat and then from rat to rat, and succeeded in continuing it through 3 generations. The "takes" from mouse to rat stood at 30 % and those from rat to rat stood at 10 %. The percentage of "takes" in the case of zig-zag transplantation from rat to mouse stood at 6 %. It is evident then, as *Levin* reported, that the cause lies in its decreased virulence. Thus he declared that the carcinoma transplantation from mice to rats never owed its success to the special character of the original tumor, but rather to the special manipulation (he did not state clearly concerning this) with which he made the graft.

In short, except Ehrlich's succession of zigzag transplantation through 14 generations, all the experiments thereafter did not succeed and we have no example of zigzag transplantation of more than 10 generations. All authors seemed to agree that the mouse tumor passed through the rat body decreases its virulence gradually till it became entirely untransplantable.

Chapter II. Experiments.

1) Methods of transplantation and materials for research.

The material of my experiments is the glandular carcinoma of the Japanese mouse discovered by Mr. *Yamamoto* in our pathological labolatory, since when in the process of transplantation Dr. *Asada* separated the spindle-celled sarcoma from that carcinoma.

Microscopically it showed a figure of spindle celled sarcoma, but according to *Asada's* study it is better to call it "carcinoma sarcomatodes".

As the locus of the transplantation I chose dorsal hypoderm. Avoiding the destroyed modified part, I chose only the peripheral transparent part of the tumor in size of above a grain of rice and transplanted it sterilized carefully into the hypodermic tissue of the animal with mantle-needles.

I chose animals as young as possible and sufficiently well fed weighing 20-40 grams in the case of rats and 8-12 grams in the case of mice.

Note: The experimental processes even in positive cases which did not succeed to the next generation have been omitted for brevity's sake.

The describing of further than the 9th generation is also here omitted but I put it in the first and second chart of the conclusion. In the chart, r, m represent respectively rat and mouse, the number represents the number of animals, R, M, the cages of rat and mouse, and its number represents the number of its cage.

2) Zigzag transplantation.

The first generation (the original stock).

m. 23. The tumor, when 30 days had elapsed after the transplantation, was about the size of a large bean, supplied with a smooth thin surface and the tunnic of connective tissue, and it adherred roughly to the tissue in the neighbourhood. Its sectional surface was transparent, pinky milk-white, in its center parts somewhat muddy and of a liquid necrotic substance. Microscopically it showed forms of spindle-celled sarcoma. Some of the middle large spindle-shaped forms were diffuse or bandlelike. There were also in one part a crowd of short spindleformed or round-formed cells, but there could not be found any forms of typical glandular or reticular carcinoma. Here and there were seen necrotic parts and karyorhexis. The blood vessels with the thinnest walls were generally congested.

The second generation.

M→*R*. May, 26th, 1922. *m*. 23→*R*. 1. Transplanted from m. 23. to 6 rats. Three of them died. The other three were positive. In the case of r. 1. eleven days after the transplantation the tumor reached the size of a garden pea and sixteendays after the size of the tip of a forefinger. It did not show any microscopical difference to m. 23. Microscopically it was generally of spindle-formed sarcoma, but there were scattered in the periphery here and there some circumscribed portions crowded with cells having irregular, round or oval nuclei, so that it reminded one of the forms of reticular carcinoma. But there were parts where the tumor cells were transformed into somewhat slender forms such as had previously been identified by *Asada*. The infiltration of the round cells in the periphery was slight, and there was not much difference between the mouse and the rat, the latter being only distinguished from the former by the appearance of a great many eosinophile cells in the periphery. One part of the tumor was transplanted to R. 3; and M. 1. The rest of the tumor developed further and at last reached the size of a plum after one month, and became somewhat softer and at last it showed a sac-shaped figure with a thick membrane.

The animal died of exstreme weakness 4 months after the transplantation. In the case of r. 3. the tumor reached the size of a large bean three weeks after the transplantation, but became smaller and smaller and after one month it was at last totally absorbed.

The third generation.

R→*M*. June, 11th. *R*. 1. (16 *days after the transplantation*)→*R*. 3. Transplanted from r. 1. to 6 rats. All positive. In 4 of them the tumor developed very slowly and reached the size of a garden pea or large bean atter 14 days, then got smaller and softer, and it was totally absorbed after 5 weeks. In the other two rats, r. 18. and r. 14, it developed vigourously and reached the size of a large bean after 9 days.

On the 12th day I transplanted the tumor tissue from r. 18. to R. 6. Half was left untouched, the rest was not developed. After a week transplanted r. 18 to R. 13; r. 14. (continued to the 12th generation), 19 days after the transplantation the tumor reached the size of the tip of the forefinger. One half of the tumor was taansplanted to R. 11. and M. 2. The other half

degenerated and all was absorbed after 13 days. r. 14. microscopically showed forms of the spidle-celled sarcoma, especially in the neighbourhood of the necrosis, the majority of the tissue consisted of short spindle-formed cells. In the periphery it showed infiltration of round and eosinophile cells.

R→*M. June, 11th. R.* 1. (*after* 18 *days*)→*M.* 1. Transplanted from r. 1 to 4 mice. Two of them negative, two (m. 52. and m. 54.) positive m. 52. (continued to the 18th generation), the tumor reached the size of the little finger tip 18 days after the transplantation. Microscopically, the greater part of the tissue consisted of long spindle formed cells, but some part consisted of short but large cells, and there was infiltration of eosinophile cells, and in other parts various necrosis appeared in spots.

Transplanted from it to R. 9. and M. 3. Soon the rest of the tumor developed a little. Microscopically the cells were of far larger spindle forms than the former, and in the part remote from the blood-vessels, they appeared to be myxomatous, that is the cells were of narrow long star-type or irregular triangle with loose connection between the cells. In the case of m. 54. after 38 days the tumor reached the size of a thumb tip, of hard consistency; macroscopically could not find any necrotic tissue. Microscopically the major part of the tumor was occupied by short spindle formed cells, but partially by bundles of long spindle-formed cells. Some karyorhetic figures were evident.

The fourth generation.

M→*R*. June, 29th. *M.* 1. (18 *days after the transplantation*) →*R*. 9. Transplanted from m. 52. to three rats. All (r. 41, 42, 43,) positive. In the case of r. 41 one of the tumors produced was the size of a soy bean after 10 days, two the size of a garden pea, and one the size of a large bean 13 days after the transplantation. Excepting the tumor of bean size, all the others were transplanted to R. 16. The tumors were of hard consistency and pale in colour and showed necrosis in the central parts. Microscopically there were spindle formed cells, and infiltration of eosinophile cells. In the case of the r. 42. the tumor for a while reached the size of a large bean, but was absorbed totally after 30 days. In the case of the r. 43. the tumor reached the size of a small-finger tip and changed into a yellow capsule filled with necrotic substance 18 days after the transplantation. A part of the surface of the tumor was transplanted to the R. 18. The microscope shewed that the walls were undergoing necrosis.

R→*M.* June, 23th. *R.* 3 (19 *days after the transplantation*)→*M.* 2. Transplanted from r. 18. to 5 mice; 2 negative, 3 positive. In the case of the m. 75, the tumor reached the size of a large bean after 15 days, and the size of a thumb-tip 49 days after the transplantation; it was transplanted to. M. 12. and R. 26.

The tumor presented a granular surface, and its sectional surface was fragile with necrosis in its central part, and shown here and there were minute points of yellow necrosis.

Microscopically some of the long spindle-formed cells showed here and there, and there was one part which showed myxomatous. In the case of the m. 79. continued to the 12th generation) the tumor reached the size of a large bean 9 days after the transplantation. The tumor was transplanted to R. 15. and M. 5; 16 days thereafter it reached the size of a small-finger-tip. The tumor was hard and fragile, it contained mucous substance in its central part. The membrane was thin.

R→*R*. June, 29th. *R.* 3. (19 *days after the transplantation*)→*R* 11. Transplanted from r. 11. to 2 rats. One of them positive and the other negative. June, 19th, *R.* 3 (12 *days after the trans.*) →*R*. 6. Transplanted from r. 18. to 6 rats.

All were negative. July, 10th. *R.* 3 (30 *days aft. the trans.*)→*R*. 13. The rest of the tumor of r. 18. was transplanted to 3 rats, all were negative.

M→*M.* June, 29th. *M.* 1. (18 *days aft. the trans.*)→*M.* 3. Transplanted from m. 52. to 5 mice. One of them negative and the others positive; in m. 87. the tumor reached the size of a small-finger-tip, 18 days after the transplantation. Its consistency was very hard and it was surrounded by somewhat

thicker connective tissue. Microscopically there were shown spindle-formed cells. Transplanted from it to M. 9; in m. 89. the tumor reached the size of a thumb-tip 44 days after the transplantation. Its surface was partly smooth and partly granular, its consistency very fragile, containing mucous substance in its central part. Microscopically, the cells were short spindle-formed or somewhat round or oval and they grouped very closely with each other, so it resembled medullary carcinoma. Transplanted to M. 20. and R. 27. Thereafter it recurred and reached the size of a large bean. Microscopically the tumor differed from the former and appeared myxomatous and the cells contained mucilaginous matter. Around the blood-vessels, the long spindle formed cells were arranged radiatingly.

The fifth generation.

M.→*R.* July, 12th. *M.* 2 (12 *days aft. the trans.*)→*R.* 15. Transplanted from m. 79. to 3 rats, all positive; in r. 57 the tumor reached the size of a large bean 10 days after the transplantation. Its surface was smooth and shining and its sectional surface pinkish-grey coloured and fragile. Transplanted to R. 20. and M. 12; r. 58. The tumor reached the size of over a large bean 11 days after the transplantation. Transplanted to R. 21. and M. 13; r. 59 (continued to the 12th generation). The tumor reached the size of a thum-tip 17 days after the transplantation. Its surface smooth, and its sectional surface pinkish without necrosis. Transplanted to R. 22. and M. 14. July, 19th. *M.* 3 (49 *days aft. the trans.*)→*R.* 19. Transplanted from m. 89. to 5 rats, 2 of them negative and 3 positive; r. 72. (continued to the 18th generation), the tumor began to develope very rapidly from the 9th day after the transplantation and reached the size of a small-finger-tip on the 13th day after the transplantation. Its sectional surface was pale, partially hard and partially fragile. Microscopically, generally it showed short spindle-formed cells. Transplanted to R. 25. and M. 16. August, 12th. *M.* 3 (44 *days aft. the trans*)→*R.* 27. Transplanted from m. 90. to 6 rats, all positive. The tumors developed vigorously and all reached the size of a thumb-tip 13 days after the transplantation. August, 12th. *M.* 2. (20 *days aft. the trans.*)→*R.* 26. Transplanted from m. 75. to 6 rats, one died, 2 negative, 3 positive. All tumors developed very well and reached the size of a thum-tip 16 days after the transplantation.

R→*R.* July, 12th. *R.* 9 (13 *days aft. the trans.*)→*R.* 16. Transplanted from r. 41. to 3 rats, 2 of them died and one was positive. July, 17th. *R.* 9. (18 *days aft. the trans.*)→*R.* 18. Transplanted from r. 43. to 3 rats, all negative.

R.→*M.* July 12th. *R.* 9 (13 *days aft. the trans.*)→*M.* 6. Transplanted from r. 41. to 4 mice, one died, the other three were positive. July, 17th. *R.* 9 (18 *days aft. the trans.*)→*M.* 10. Transplanted from r. 43. to 4 mice, all made abscesses.

M.→*M.* July, 12th. *M.* 2 (19 *days aft. the trans.*)→*M.* 5. Transplanted from m. 79. to 4 mice, 2 died, 2 negative. July, 16th. *M.* 3. (17 *days aft. the trans.*)→*M.* 5. Transplanted from m. 87. to 5 mice, 3 died, 1 negative. August, 12th. *M.* 3 (44 *days aft. the trans.*)→*M.* 02. Transplanted from m. 80. to 6 mice, 3 died, 2 negative, 1 positive. The tumor reached only the size of a garden pea August, 12th. *M.* 2 (49 *days aft. the trans.*)→*M.* 19. Transplanted from m. 75. to 6 mice, one died, and all the others were negative.

The sixth generation.

R→*R.* July, 22th. *R.* 15 (10 *days aft. the trans.*)→*R.* 20. Transplanted from r. 57. to 3 rats, 2 of them died, one of them was negative. July, 23rd. *R.* 15 (11 *days aft. the trans.*)→*R.* 21. Transplanted from r. 58. to 2 rats. Both positive. r. 77; three tumors developed, of which one was oval and reached the size of a large bean 8 days after the transplantation, another of them reached the size of a little-finger-tip, and two of them were the size of a large bean 20 days after. Their cut surfaces were smooth, containing mucilagious yellow necrosis in the central parts. Transplanted from wall part to M. 18. July, 29th. *R.* 15 (17 *days aft. the trans.*)→*R.* 22. Transplanted from r. 59. to 2 rats, both

died. August, 1st. *R*. 19 (13 *days aft. the trans.*)⟶*R*. 25. Transplanted from r. 72. to 2 rats, one died and the other was positive.

R⟶*M*. July, 22nd. *R*. 15 (10 *days aft. the trans.*)⟶*M*. 12. Transplanted from r. 57. to 5 mice, one died, 3 negative, one positive. July, 23rd. *R*. 15 (11 *days aft. the trans.*)⟶*M*. 13. Transplanted from r. 58. to 5 mice of Fukuoka breed, 4 of them negative, one positive. In the case of m. 177., the tumor at first developed very slowly and reached the size of a soy bean 25 days after the transplantation, and a garden pea 62 days after. Its consistency was very hard and rarely necrotized. Transplanted to M. 35 and R. 43. July, 29th. *R*. 15 (17 *days aft. the trans.*)⟶*M*. 14. Transplanted from r. 59. to 8 mice, 3 died, 5 positive. In the case of m. 221. (continude to the 12th generation), the tumor reached the size of a large bean 13 days after the transplantation, and was larger than a little-finger-tip 24 days after; its central part became hollow. Its sectional surface was pinkish-grey-coloured, of hard consistency, without necrosis. Microscopically, it showed long spindle-formed cells loosly connected with each other. Transplanted to M. 24. and R. 31. It recurred 19 days thereafter and reached the size of a little-finger-tip. Microscopically it showed intensive mucous change. It was then transplanted to R. 40. m. 212., 17 days after the transplantation, transplanted to R. 33. and M. 25. Thereafter it s recurrence reached the size of a thumb-tip. August, 1st. *R*. 19 (13 *days aft. the trans.*) ⟶*M*. 16. Transplanted from r. 72. to 6 mice, one died, 3 negative, 2 positive. m. 290. (continued to the 18th generation) the tumor, 18 days after the transplantation, reached the size of a large bean, 25 days after the size of a thumb-tip, with hard consistency, transplanted it to M. 29. and R. 39. m. 232., the tumor 33 days after the transplantation reached the size of a thumb-tip. Microscopically it showed intensive mucous change.

The seventh generation.

M⟶*R*. August, 15th. *M*. 14 (17 *days aft. the trans.*)⟶*R*. 29. Transplanted from m. 212. to 3 rats, 2 died, the other one positive. August, 24th. *M*. 14 (26 *days aft. the trans.*)⟶*R*. 31. Transplanted from m. 211. to 3 rats, 2 died, the other one negative. August, 20th. *M*. 14 (28 *days aft. the trans.*)⟶*R*. 33. Transplanted from m. 213. to 3 rats, all positive. The tumors one week after the transplantation reached the size of a soy bean, two weeks after the size of a large bean, but thereafter all became smaller and smaller and at last were totally absorbed. September, 3rd. *M*. 16 (33 *days aft. the trans.*)⟶*R*. 38. Transplanted from m. 232. to 5 rats, 2 died, the other 3 positive. The tumors one week after the transplantation reached the size of a garden pea, two weeks after the size of a large bean or small-finger-tip, but 2-3 weeks thereafter all were diminished in size and became totally absorbed. September, 5th. *M*. 16 (35 *days aft. the trans.*)⟶*R*. 34. Transplanted from m. 229. to 5 rats, one died, 2 negative, 2 positive. r. 142. (continued to the 18th generation of zigzag transplantation, and it was also the first generation in a course of rat-to-rat transplantation). The tumor 14 days after the transplantation reached the size of a thumb-tip with hard consistency without necrosis. Microscopically, the majority of the tissue was occupied by short spindle-formed cells, and in one part by a band of long spindle-formed cells. Extirpating the majority of the tumōr tissue, transplanted to M. 30. and R. 41. 17 days thereafter it became a recurrence of the size of a small-finger-tip. Such a large recurrence in a rat's body has never hitherto been experienced by us in the course of mouse tumor zigzag transplantation. September, 12th. *M*. 14 (45 *days aft. the trans.*)⟶*R*. 40. Transplanted from the recurrence of m. 211. to 5 rats, all positive, all grew rapidly, and reached the size of a garden pea or a large bean 5 days after the transplantation. r. 147., the tumor 11 days after the transplantation reached the size of a small-finger tip, and was surrounded by a thin membrane of connective tissue as in the case of a mouse, with hard consistency, pink coloured, containing a mucous liquid in its central part. Microscopically, in general it was occupied by short spindle-formed, round and oval cells. Transplanted to M. 33. r. 114., the tumor 13 days after the transplantation, reached the size

of a small-finger-tip, of almost the same nature as the former. Transplanted to M. 34. r. 148. (continued to the 12th generation), the tumor 18 days after the transplantation reached the size of a thumb-tip. Microscopically, it showed long spindle-formed cells and many with nucleal membrane deeply coloured. After its death, transplanted from it to M. 38. and R. 46. September, 25th. *M.* 13 (62 *days aft. the trans.*)→*R.* 43. Transplanted from m. 177. to 4 rats, one died, 3 positive. r. 155., the tumor, 14 days after the transplantation, became two tumors of the size of a small-finger-tip. Microscopically, there was found necrosis here and there and it seemed as if it were begining to be absorbed. Transplanted one of them to M. 40. and R. 48. 3 days thereafter, the animal died, so transplanted the other one to M. 42. r. 156, the tumor temporarily reached the size of a small-finger-tip, but 18 days after the transplantation, became softer and softer and cystic. r. 157., the tumor, 10 days after the transplantation, grew long and oval and reached the size of a large bean. Microscopically, it showed short spindle formed or round or oval cells. Transplanted from it to M. 43.

R→*M.* August, 15th. *R.* 21 (20 *days aft. the trans.*)→*M.* 18. Transplanted from r. 77. to 6 mice, one died, 4 negative, one positive.

M→*M.* August, 15th. *M.* 41 (17 *days aft. the trans.*)→*M.* 22. Transplanted from m. 212. to 6 mice, 2 died, the others all negative. August, 24th. *M.* 14 (26 *days aft. the trans.*)→*M.* 24. Transplanted from m. 211. to 2 mice, all negative. August 26th. *M.* 14 (28 *days aft. the trans.*)→*M.* 25. Transplanted from m. 213. to 4 mice, 2 died, one negative, one positive. September, 3rd. *M.* 16 (33 *days aft. the trans.*)→*M.* 28. Transplanted from m. 232. to 4 mice, 2 died, one negative, one positive. September, 5th. *M.* 16 (35 *days aft. the trans.*)→*M.* 29. Transplanted from m. 229. to 4 mice, 2 negative, 2 positive. September, 25th. *M.* 13 (62 *days aft. the trans.*)→*M.* 35. Transplanted from m. 117. to 2 mice, both positive. The tumors 3 weeks after the transplantation, reached the size of a large bean.

The eighth generation.

M→*R.* October, 13th. *M.* 25 (49 *days aft. the trans.*)→*R.* 50. Transplanted from m. 341. to 3 rats, one died, 2 positive. r. 182, the tumor reached the size of a thumb-tip 11 days after the transplantation. Microscopically, it showed partially a group of round and oval cells, partially long spindle-formed cells, and partially myxomatous parts here and there. Karyorhexis could be seen here and there. Transplanted to M. 48.

R→*R.* September, 19th. *M.* 39 (15 *days aft. the trans.*)→*R.* 41. Transplanted from r. 142. to 2 rats, both positive. r. 149. (corresponding to the second generation in the course of rat to-rat transplantation), the tumor reached the size of a thumb-tip 10 days after the transplantation, pinkish-grey-coloured, of hard consistency, with thin membrane. Microscopically, most of it was occupied by short spindle-formed cells, but in some parts roundish oval cells were grouped, and so it appeared to be in an intermediate stage between sarcoma and carcinoma Transplanted to R. 44; 6 days after the transplantation, it became a recurrence of the size of an egg-yolk, of somewhat smooth consistency, without necrosis, transplanted to R. 47; r. 150 (continued to 13th generation), the tumor reached the size of a forefinger-tip, with somewhat thick membrane. Microscopically, it showed a band of short spindle-formed cells. Transplanted to R. 45 and M. 37. Its recurrence, which came up 6 days later, reached the size of a large bean. Microscopically, it showed a long spindle-formed cells loosely connected with each other. October, 29th. *R.* 43 (15 *days aft. the trans.*)→*R.* 48. Transplanted from r. 155. to 2 rats, one negative, the other positive; r. 176., the tumor reached the size of a garden-pea 15 days after the transplantation, and its central part was somewhat smooth. Microscopically, it showed long spindle-formed cells, and myxomatous change could be seen here and there. Transplanted to M. 49. October, 1st. *R.* 40 (20 *days aft. the trans.*)→*R.* 46. r. 148., transplanted to 3 rats from the dead one, all negative.

R→*M.* September, 19th. *R.* 30 (15 *days aft. the trans.*)→*M.* 30. Transplanted from r. 142. to 8 mice, one died, one negative, 6 positive. Microscopically, it consisted of short and long spindle-formed cells; necrosis and karyorhexis took place here and there. Transplanted to R. 56. and M. 51., thereafter its recurrence reached the size of a thumb tip 32 days after the transplantation; it contained yellow necrotic matter in its central part. Microscopically, it showed long spindle formed cells, with intensive myxomatous change in some parts, transplanted to M. 47. and R. 54. September, 21st. *R.* 39 (17 *days aft. the trans.*)→*M.* 32. Transplanted from r. 143. to 8 mice, 3 negative, 5 positive; m. 415 (continued to the 18th generation), the tumor reached the size of a small finger-tip 34 days after the transplantation. Microscopically, it showed intensive myxomatous change, transplanted to M. 50. and R. 55, thereafter its recurrence reached the size of a small-finger-tip 10 days after the transplantation. September, 23rd. *R.* 40 (12 *days aft. the trans.*)→*M.* 33. Transplanted from r. 147. to 8 mice, 5 negative, 3 positive; m. 426., the tumor reached the size of a thumb tip 48 days after the transplantation, with hard consistency; transplanted to R. 61. and M. 58. Sept. 28th. *R.* 40 (14 *days aft. the trans.*)→*M.* 34. Transplanted from r. 14? to 7 mice, one died, 4 negative, 3 positive; m. 448., the tumor reached the size of a small finger tip 110 days after the transplantation and its majority necrotized; transplanted to R. 77. and M. 85. Oct. 1st. *R.* 40 (20 *days aft. the trans.*)→*M.* 38. Transplanted from r. 148. to 6 mice, 3 died, one negative, 2 positive; m. 436, the tumor reached the size of a thumb tip 73 days after the transplantation, a little necrotized and liquidified. Microscopically, it showed long spindle-formed cells, clearly banded. One part of it was so rich in blood-vessels, that it seemed as if it were sarcoma vasculosum. Transplanted to R. 71. and M. 79. Its recurrence reached the size of an egg-yolk 14 days after the transplantation. Transplanted to R. 73. and M. 80; m. 437 (continued to the 12th generation), the tumor reached only the size of a garden pea. Transplanted to R. 80. Oct. 19th. *R.* 43 (15 *days aft. the trans.*)→*M.* 40. Transplanted from r. 155. to 7 mice, one died, 5 negative, one positive; m. 506., the tumor reached the size of a forefinger-tip 35 days after the transplantation. Microscopically, it showed long spindle-formed cells, clearly banded, seriously necrotized and myxomatously changed in one part. Transplanted to R. 63. and M. 61. Its recurrence reached the size of a large bean 26 days after the transplantation. Microscopically, it showed a serious myxomatous change. Transplanted to M. 75. and R. 69. Oct. 11th. *R.* 43 (17 *days aft. the trans.*)→*M.* 42. Transplanted from r. 155. (dead) to 4 mice, all negative. Oct. 12th. *R.* 43. (18 *days aft. the trans.*)→*M.* 43. Transplanted from r. 157. to 6 mice, all negative.

The ninth generation.

M→*R.* Sept. 28th. *R.* 48 (10 *days aft. the trans.*)→*R.* 44 Transplanted from r. 149. to 6 rats, all positive; r. 158., the tumor reached the size of forefinger trip 15 days after the transplantation; especially, one reached the size of a plum and one of a small finger trip 21 days after the transplantation. Microscopically, it showed long spindle formed cells, and karyorhexis was visible here and there. Transplanted to R. 52. and M. 45. r. 162., the tumor reached the size of a large bean 13 days after the transplantation. Haemorrhagic points were seen here and there. Microscopically, short spindle-formed, round, oval cells grouped. Transplanted to R. 49 and M. 41. Sept. 30th. *R.* 41 (12 *days aft. the trans.*)→*R.* 45. Transplanted from r. 150. to 4 rats, one died, one negative, 2 positive. r. 164, the tumor reached the size of a plum 14 days after the transplantation, with thin membrane, hard consistence, with sectional surface pinkish-grey-coloured, without necrosis. Microscopically, it showed a majority of short spindle-formed cells with long spindle formed cells here and there. Transplanted to R. 51. and M. 44. Its recurrence reached the size of a thumb tip a week after the transplantation. Oct. 4th. *R.* 41 (16 *days aft. the trans.*)→*R.* 47. Transplanted from the recurrence of r. 149. to 5 rats, all positive and developed vigorously and reached the size of a forefinger-tip or an egg-yolk. r. 147., tumor reached the size of a thumb-tip a week after the transplantation.

Transplanted to R. 53. and M. 46. R. 172 (continued to the 6th generation in the course of ra to rat transplantation), the tumor reached the size of an egg-yolk 11 days after the transplantation, with hard consistency and somewhat thick membrane, containing necrotized and liquidified matter in its central part. Transplanted to R. 57. and M. 52.

M⟶*R*. Oct. 21st. *M*. 30 (33 *days aft. the trans*.)⟶*R*. 54. Transplanted from m. 39. to 4 rats, one died, 2 negative, one positive. r. 192., the tumor reached to size of a large bean 11 days after the transplantation, with smooth consistency, seemed as if it were going to be absorbed. Transplanted from m. 56. Oct. 24th. *M*. 30 (36 *days aft. the trans*.)⟶*R*. 56. Transplanted from m. 386. to 3 rats; one died, 2 positive. r. 202., one of them (continued to the 15th generation in the course of zigzag transplantation), the tumor reached the size of a large bean 10 days after the transplantation, transplanted to M. 55. Oct. 24th. *M*. 32 (34 *days aft. the trans*.)⟶*R*. 55. Transplanted from m. 415 to 6 rats, 3 died, 3 positive. r. 197, the tumor reached the size of a garden pea, pinkish grey-coloured, transplanted to M. 53, because the animal was dying. r. 198 (continued to the 18th generation in [the course of zigzag transplantation), the tumor reached the size of a large bean 18 days after the transplantation; transplanted to M. 59. r. 201, the tumor reached the size of a garden pea 11 days after the transplantation. The transplanted tissue necrotized and its surrounding was pinky coloured, and of hard consistence, transplanted to M. 57. Nov. 9th. *M*. 33 (48 *days aft. the trans*.)⟶*R*. 61. Transplanted from m. 426 to 5 rats, one negative, 4 positive. r. 220, the tumor 12 days after the transplantation, reached the size of a large bean of rough consistency, transplanted to M. 66. r. 222, the tumore 12 days after the transplantation, reached the size of a large bean with somewhat smooth consistency, transplanted to M. 67. Nov. 13th. *M*. 40 (35 *days af the trans*.)⟶*R*. 6.3 Transplanted from m. 506. to 4 rats, all died. Dec. 9th. *M*. 40 (61 *days aft. the trans*.)⟶*R*. 69. Transplanted from the recurrence of m. 506. to 3 rats, all died. Dec. 12th. *M*. 38 (73 *aays aft. the trns*.)⟶*R*. 71. Transplanted from m. 486. to 4 rats, all died. Dec. 28th. *M*. 38 (87 *days aft. the trans*.)⟶*R*. 73. Transplanted from the recurrence of m. 486. to 4 rats, all died. Jan. 13th, 1922. *M*. 34 (110 *days aft. the trans*.)⟶*R*. 77. Transplanted from m. 448. to 4 rats, 2 died, 2 negative. Jan. 23rd. *M*. 38 (115 *days aft. the trans*.)⟶*R*. 80. Transplanted from m. 487. to 5 rats, one negative, 4 positive. r. 294 (continued to the 12th generation in zigzag transplantation), the tumor reached the size of a large bean 10 days after the transplantation, transplanted to M. 97. r. 296, the tumor reached the size of a small-finger-tip 12 days after the transplantation, transplanted to M. 95. Thereafter got a recurrence of the size of a large bean. r. 297, the tumor reached the size of a thumb tip 16 days after the transplantation, transplanted to M. 102, thereafter got a recurrence of the size of a large bean.

R⟶*M*. Sept. 28th. *R*. 41 (10 *days aft, the trans*.)⟶*M*. 36. Transplanted from r. 149. to 6 mice, 4 died, one positive, one negative. m. 468, the tumor reached the size of a plum 50 days after the transplantation, of fragile consistency, with liquified point in its central part, transplanted to R. 65 and M. 63. Sept. 30th. *R*. 41 (12 *days aft. the trans*.)⟶*M*. 37. Transplanted from r. 150 to 6 mice, 4 positive, 2 negative. m. 480, the tumor reached the size of a thumb-tip 49 days after transplantation, with hard consistency, transplanted to R. 66 and M. 64. Oct. 23rd. *R*. 50 (11 *days aft. the trans*.)⟶*M*. 48. Transplanted from r. 176. to 4 mice, one died, 3 negative. Oct. 4th. *R*. 41 (16 *days aft. the trans*.)⟶*M*. 39. Transplanted from the recurrence of r. 149. to 4 mice, all died.

M⟶*M*. Description omitted.

The rest, from here to the 18th generation, all omitted.

Notice:

In the case of the mouse, constant developement without absorption in the course of the transplantation were described as positive, and those which

Table I.

Generation.	Sequence of the Transplantation. (age of the transplanted Tumor.)		No. of animals inoculated.	No. of animals surviving at final examination.	No. of animals with tumors.	Per cent. of takes.	Month.
1st Generation.	M. 1						
2nd Generation.	M→R	M. 1. (30 days)→R. 1	6	3	3	100	V
3rd Generation.	R→R	R. 1 (16 days)→R. 3	6	6	6	100	VI
	R→M	R. 1 „ M. 1	4	4	2	50	„
4th Generation.	M→R	M. 1 (18 days)→R. 9	3	3	2	67	„
	R→R	R. 3 (12 „) „ 6	6	6	0	0	„
		R. 3 (19 „) „ 11	2	2	1	50	„
		R. 3 (30 „) „ 13	3	3	0	0	VII
	R→M	R. 3 (19 „)→M. 2	5	5	3	60	VI
	M→M	M. 1 (18 „) „ 3	5	5	4	80	„
5th Generation.	M→R	M. 2 (19 days)→R. 15	3	3	3	100	VII
		„ 3 (49 „) „ 19	5	5	3	60	„
		„ 2 (20 „) „ 26	6	5	3	60	VIII
		„ 3 (41 „) „ 27	6	6	6	100	„
	R→R	R. 9 (13 „) „ 16	3	1	1	100	VII
		„ (18 „) „ 18	3	3	0	0	„
	R→M	„ (13 „)→M. 6	4	3	0	0	„
		„ (18 „) „ 10	4	—	—	—	„
	M→M	M. 2 (19 „) „ 5	4	2	0	0	„
		„ 3 (17 „) „ 9	5	2	1	50	„
		„ 3 (20 „) „ 11	4	3	1	33	„
		„ 2 (49 „) „ 19	6	5	0	0	VIII
		„ 3 (44 „) „ 20	6	3	1	33	„
6th Generation.	R→R	R. 15 (10 days)→R. 20	3	1	0	0	VII
		„ 15 (11 „) „ 21	2	2	2	100	„
		„ 15 (17 „) „ 22	2	—	—	-	„
		„ 19 (13 „) „ 25	2	1	1	100	VIII
	R→M	„ 15 (10 „)→M. 12	5	4	1	25	VII
		„ 15 (11 „) „ 13	5	5	1	20	„
		„ 15 (17 „) „ 14	8	5	5	100	„
		„ 19 (13 „) „ 16	6	5	2	40	VIII
7th Generation.	M→R	M. 14 (17 days)→R. 29	3	1	1	100	„
		„ 14 (26 „) „ 31	3	1	0	0	„
		„ 14 (28 „) „ 33	3	3	3	100	„
		„ 16 (33 „) „ 38	5	3	3	100	IX
		„ 16 (35 „) „ 39	5	4	2	50	„
		„ 14 (45 „) „ 40	5	5	5	100	„
		„ 13 (62 „) „ 43	4	3	3	100	„
	R→M	R. 21 (20 days)→M. 18	6	5	1	20	VIII
	M→M	M. 14 (17 „) „ 22	6	4	0	0	„
		„ 14 (26 „) „ 24	2	2	0	0	„
		„ 14 (28 „) „ 25	4	2	1	50	„
		„ 16 (33 „) „ 28	4	2	1	50	IX
		„ 16 (35 „) „ 29	4	2	2	100	„
		„ 13 (62 „) „ 35	4	2	2	100	„

Table I. (Continued).

8th Generation	M→R	M. 25 (49 days)→R 50	3	2	2	100	X
	R→R	R. 39 (15 „) „ 41	2	2	2	100	IX
		„ 40 (20 „) „ 46	3	3	0	0	X
		„ 43 (15 „) „ 48	2	2	1	50	„
	R→M	„ 39 (15 „)→M. 30	8	7	6	86	IX
		„ 39 (17 „) „ 32	8	8	5	63	„
		„ 40 (12 „) „ 33	8	8	3	38	„
		„ 40 (14 „) „ 34	8	7	2	29	„
		„ 40 (20 „) „ 38	6	3	2	67	X
		„ 43 (15 „) „ 40	7	6	1	17	„
		„ 43 (17 „) „ 42	4	4	0	0	„
		„ 43 (18 „) „ 43	6	6	0	0	„
9th Generation.	M→R	M. 30 (33 days)→R. 54	4	3	1	33	X
		„ 32 (34 „) „ 55	6	3	3	100	„
		„ 30 (36 „) „ 56	4	2	2	100	„
		„ 30 (52 „) „ 60	3	2	2	100	XI
		„ 33 (48 „) „ 61	5	5	4	80	„
		„ 40 (35 „) „ 63	4	—	—	—	„
		„ 40 (61 „) „ 69	3	—	—	—	XII
		„ 38 (73 „) „ 71	4	—	—	—	„
		„ 38 (37 „) „ 73	4	—	—	—	„
		„ 34 (110 „) „ 77	4	2	0	0	I
		„ 38 (115 „) „ 80	5	5	4	80	„
	R→R	R. 41 (10 „) „ 44	6	6	6	100	IX
		„ 41 (12 „) „ 45	4	3	2	67	„
		„ 41 (16 „) „ 47	5	5	5	100	X
	R→M	„ 41 (10 „)→M. 36	6	2	1	50	IX
		„ 41 (12 „) „ 37	6	6	4	67	„
		„ 41 (16 „) „ 39	4	—	—	—	X
		„ 50 (11 „) „ 48	8	8	1	13	„
		„ 48 (15 „) „ 49	4	3	0	0	„
	M→M	M. 30 (33 „) „ 47	4	1	1	100	„
		„ 32 (34 „) „ 50	4	4	1	25	„
		„ 30 (36 „) „ 51	4	2	0	0	„
		„ 33 (48 „) „ 58	4	4	2	50	XI
		„ 40 (35 „) „ 61	3	3	0	0	„
		„ 40 (61 „) „ 75	4	4	0	0	XII
		„ 38 (73 „) „ 77	4	2	0	0	„
		„ 38 (87 „) „ 80	3	3	1	33	„
		„ 34 (110 „) „ 85	3	3	1	33	I
10th Generation.	M→R	M. 36 (50 days)→R. 65	3	3	3	100	XI
		„ 37 (49 „) „ 66	3	3	3	100	„
	R→R	R. 44 (13 „) „ 49	3	2	0	0	X
		„ 45 (14 „) „ 51	3	3	1	33	„
		„ 44 (21 „) „ 52	3	1	0	0	„
		„ 47 (11 „) „ 57	3	2	2	100	„
		„ 47 (7 „) „ 53	2	1	1	100	„
	R→M	R. 44 (13 „)→M. 41	2	2	0	0	„
		„ 44 (19 „) „ 45	6	5	0	0	„
		„ 45 (14 „) „ 44	6	5	1	20	„
		„ 47 (7 „) „ 46	6	5	1	20	„
		„ 47 (11 „) „ 52	5	5	0	0	„
		„ 55 (9 „) „ 53	3	3	0	0	XI
		„ 55 (11 „) „ 57	5	5	0	0	„
		„ 55 (18 „) „ 59	5	5	1	20	„
		„ 56 (10 „) „ 55	5	5	1	20	„
		„ 54 (11 „) „ 56	6	6	0	0	„
		„ 60 (12 „) „ 65	6	—	—	—	„
		„ 61 (12 „) „ 66	6	6	0	0	„
		„ 61 (13 „) „ 67	5	4	0	0	„

Table I. (Continued).

10th Generation.	R→M	R. 80 (10 days)→M. 93	6	5	0	0	II
		„ 80 (12 „) „ 95	8	6	1	17	„
		„ 80 (16 „) „ 102	7	5	1	20	„
	M→M	M. 36 (50 „) „ 63	4	4	2	100	XI
		„ 37 (49 „) „ 64	3	3	0	0	„
11th Generation.	M→R	M. 55 (38 days)→R. 68	3	1	1	100	XII
		„ 59 (49 „) „ 74	4	3	3	100	„
		„ 46 (73 „) „ 76	5	5	2	40	I
		„ 95 (36 „) „ 93	3	3	1	33	III
		„ 95 (85 „) „ 109	4	—	—	—	IV
		„ 102 (83 „) „ 114	5	5	0	0	V
	R→R	R. 53 (14 „) „ 59	4	2	0	0	XI
		„ 57 (17 „) „ 62	3	3	2	67	„
		„ 57 (21 „) „ 64	2	2	1	50	„
	R→M	„ 53 (14 „)→M. 54	5	5	2	40	„
		„ 57 (17 „) „ 60	5	5	1	20	„
		„ 57 (21 „) „ 62	7	7	2	29	„
		„ 65 (8 „) „ 68	6	6	1	17	„
		„ 66 (9 „) „ 69	6	6	1	17	„
		„ 66 (13 „) „ 71	6	5	0	0	„
		„ 66 (19 „) „ 73	7	7	2	29	XII
	M→M	M. 55 (38 „) „ 74	4	3	1	33	„
		„ 59 (49 „) „ 81	3	3	1	33	„
		„ 95 (36 „) „ 17	2	2	1	50	III
12th Generation.	R→M	M. 60 (62 days)→R. 75	5	—	—	—	I
		„ 68 (60 „) „ 79	5	5	1	20	„
		„ 73 (64 „) „ 85	5	5	1	20	„
	R→M	R. 62 (20 „) „ 67	5	3	3	100	XI
		„ 64 (17 „)→M. 70	5	5	1	20	„
		„ 62 (20 „) „ ,2	4	4	1	25	„
		„ 68 (17 „) „ 79	8	7	1	14	XII
		„ 74 (12 „) „ 82	8	7	3	43	I
		„ 74 (12 „) „ 83	2	2	1	33	„
		„ 76 (12 „) „ 87	8	8	2	25	„
		„ 76 (13 „) „ 88	6	6	3	50	„
		„ 93 (11 „) „ 123	6	4	2	50	III
		„ 93 (13 „) „ 124	4	2	0	0	„
		„ 114 (8 „) „ 114	2	1	0	0	V
	M→M	M. 60 (62 „) „ 84	4	3	1	33	I
		„ 68 (60 „) „ 89	3	3	3	100	„
13th Generation.	M→R	M. 72 (48 days)→R. 78	5	4	2	50	I
		„ 72 (58 „) „ 82	4	3	3	100	„
		„ 82 (23 „) „ 83	5	4	3	75	„
		„ 79 (43 „) „ 84	5	3	1	33	II
		„ 70 (84 „) „ 87	2	2	2	100	„
		„ 87 (30 „) „ 88	5	4	1	25	„
		„ 88 (37 „) „ 91	5	5	1	20	„
		„ 87 (40 „) „ 92	3	—	—	—	III
		„ 123 (43 „) „ 112	5	—	—	—	V
	R→R	R. 67 (13 „) „ 70	4	—	—	—	XII
		„ 67 (20 „) „ 72	3	—	—	—	„
	R→M	„ 79 (12 „)→M. 92	8	7	2	29	II
		„ 67 (13 „) „ 76	6	4	1	25	XII
		„ 67 (20 „) „ 78	4	4	1	25	„
		„ 79 (14 „) „ 96	8	8	2	25	II
		„ 79 (18 „) „ 97	4	1	1	100	„
		„ 79 (25 „) „ 107	5	5	1	20	„
		„ 85 (12 „) „ 110	5	5	0	0	„

Table I. (Continued).

13th Generation.	M→M	M. 72 (48 days)→M. 86	4	—	—	—	I
		„ 82 (23 „) „ 91	4	1	1	100	„
		„ 79 (43 „) „ 101	3	3	0	0	II
		„ 87 (30 „) „ 111	3	3	0	0	„
		„ 88 (37 „) „ 113	3	2	1	50	„
14th Generation.	M→R	M. 76 (47 days)→R. 81	5	3	3	100	I
		„ 76 (57 „) „ 86	3	—	—	—	II
		„ 92 (41 „) „ 95	3	3	2	67	III
	R→M	R. 82 (8 „)→M. 100	8	7	3	47	II
		„ 82 (10 „) „ 103	7	—	—	—	„
		„ 82 (11 „) „ 104	7	7	2	29	„
		„ 83 (11 „) „ 105	8	6	5	38	„
		„ 83 (12 „) „ 106	8	8	3	38	„
		„ 84 (12 „) „ 109	7	7	4	57	„
		„ 84 (18 „) „ 112	5	1	1	100	„
		„ 87 (11 „) „ 114	7	7	5	71	III
		„ 87 (13 „) „ 116	6	6	2	33	„
		„ 88 (12 „) „ 115	7	7	4	57	„
		„ 91 (13 „) „ 119	5	—	—	—	„
		„ 87 (21 „) „ 120	7	4	2	50	„
		„ 92 (14 „) „ 121	4	4	1	25	„
	M→M	M. 76 (47 „) „ 90	3	—	—	—	I
15th Generation.	M→R	M. 105 (32 days)→R. 96	3	3	1	33	III
		„ 109 (25 „) „ 97	4	1	1	100	„
		„ 100 (38 „) „ 99	3	3	2	67	„
		„ 105 (39 „) „ 102	3	3	2	67	„
		„ 104 (36 „) „ 100	3	3	0	0	„
		„ 112 (27 „) „ 103	3	3	1	33	„
		„ 109 (46 „) „ 104	4	4	0	0	IV
		„ 105 (62 „) „ 105	4	4	2	50	„
		„ 116 (40 „) „ 106	4	3	1	33	„
		„ 121 (33 „) „ 108	4	4	2	50	„
		„ 105 (62 „) „ 111	5	5	1	20	„
	R→M	R. 81 (7 „)→M. 94	3	—	—	—	II
		„ (10 „) „ 98	7	4	2	50	„
		„ („) „ 99	8	7	3	43	„
		„ (15 „) „ 108	3	3	2	67	„
		R. 95 (10 „) „ 125	3	3	1	33	III
		„ (11 „) „ 129	5	4	2	50	„
16th Generation.	M→R	M. 99 (37 days)→R. 98	4	4	1	25	III
		„ 108 (32 „) „ 101	3	3	2	67	„
		„ (29 „) „ 94	2	1	1	100	„
	R→M	R. 100 (10 days)→M. 126	7	4	2	50	„
		„ 96 (11 „) „ 128	4	3	0	0	„
		„ 97 („) „ 130	4	—	—	—	„
		„ 99 („) „ 131	8	5	0	0	„
		„ 100 („) „ 132	4	3	2	67	„
		„ 103 (10 days) „ 133	6	2	1	50	„
		„ 99 (11 „) „ 134	5	5	3	60	„
		„ 106 („) „ 136	5	3	2	67	IV
		„ 108 (8 „) „ 137	5	4	2	50	„
		„ 108 (9 „) „ 138	4	4	2	50	„
		„ 105 (13 „) „ 139	5	4	3	75	„
		„ 121 (10 „) „ 142	4	3	1	33	„

Table I. (Continued).

17th Generation.	M→R	M. 126 (40 days)→R. 113	4	4	2	50	V
		" 134 (38 ") " 115	4	4	2	50	"
		" 132 (40 ") " 116	4	4	3	75	"
		" 139 (30 ") " 117	4	4	3	75	"
	R→M	R. 94 (11 ")→M. 122	6	4	2	50	III
		" 101 (10 ") " 127	8	3	2	67	"
		" (11 ") " 135	5	3	3	100	"
18th Generation.	M→R	M. 127 (25 days)→R. 107	4	—	—	—	IV
		" 122 (35 ") " 110	4	3	2	67	"
	R→M	R. 113 (8 ")→M. 143	5	5	1	20	V
		" 115 (10 ") " 145	6	1	1	100	"
		" 116 (8 ") " 146	6	6	3	50	"
		" (") " 147	5	5	3	60	"
		" 113 (11 ") " 148	3	1	0	0	"
		" 117 (") " 149	3	—	—	—	"

did not grow from the first, or were absorbed after some growth, as negative. In the case of rats, on the other hand, tumors that reached the size of a garden pea, 10 days after the transplantation (i.e. tumors of such size as could be transplanted to the next generation) were described as positive, and those which did not grow from the first or did not reach the size of a garden pea and were gradually absorbed, as negative.

On extirpation, it was made evident that the growth of a tumor reaching the size of a garden pea or larger was not due to inflamatory swelling but to a real growth of tumor tissue. It is seldom that an abscess occurs but even when it does it is very easy to differentiate it from a tumor with the naked eye, so it could not be mistaken for a positive case.

In the cases described as "died" the animal died directly after the transplantation and could not be described as either positive or negative.

M. and R. represent mouse and rat, the number is that of its cage.

3) Rat-to-rat transplantation.

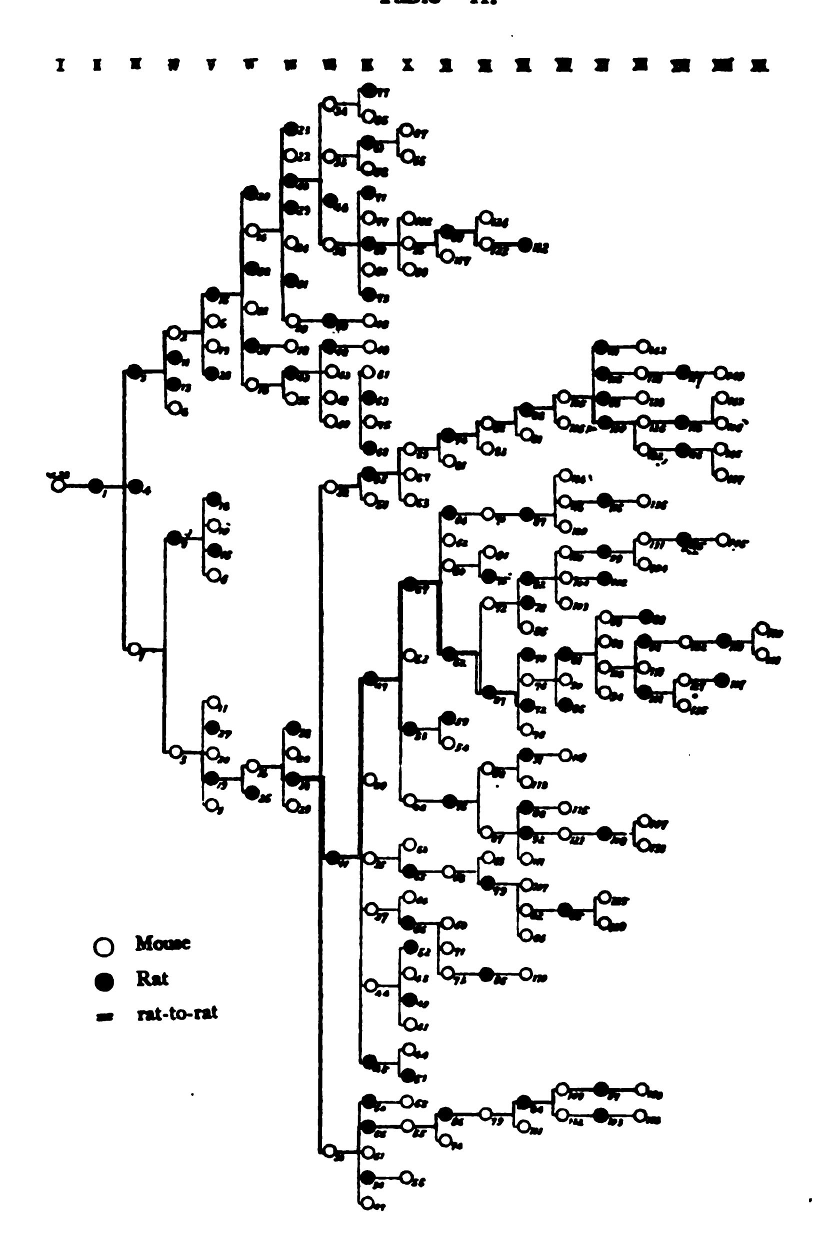
The first generation.

m. 63., the tumor reached the size of a plum 30 days after the transplantation, with thin membrane. The surface was smooth in general, but granulated in parts, its sectional surface was pinkish grey-coloured, of hard consistency, with necrosis in its central part. Microscopically, it showed long spindle-formed cells. Wide necrosis were seen here and there.

The second generation.

June 16th. 1922. *m.* 63→*R.* 5. Transplanted from m. 63. to 6 rats, 2 died, 1 negative, 3 positive. r. 23., 12 days after the transplantation, one tumor reached the size of a garden pea, and two reached the size of a soy bean. It's body lost weight day by day. In two weeks,

Table II.



it's weight sank from 20 grams to 12 grams and at last it died. r. 24, the tumor reached the size of a small-finger-tip 12 days after the transplantation, with somewhat thick membrane an smooth surface, of hard consistency, transplanted to R. 8. r. 25, the tumor reached the size of a large bean 16 days after the transplantation. Transplanted its half to R. 10. Microscopically, it showed short spindle-formed or roundish cells in general, with some bands of long spindle-formed cells here and there. 13 days thereafter, upon microscopical examination, the rest of the tumor, differing from the former, showed long spindle formed cells in general, without short ones, loosly connected with each other, tending to myxomatous change.

The third generation.

June 26th. *R.* 5.→*R.* 8. Transplanted from r. 24. to 6 rats, one positive, 5 negative, r. 53, the tumor reached the size of a large bean 15 days after the transplantation, with thick membrane of connective tissue. Microscopically, it consisted of long spindle-formed cells and was rich in blood-vessels. Transplanted from r. 25. to rats, both positive. r. 44, the tumor reached the size of a garden pea 10 days after the transplantation. Transplanted it to R. 12.

The fourth generation.

July 10th. *R.* 10 (10 *days aft. the trans.*)→*R.* 12. Transplanted from r. 44 to 3 rats, all negative. July 11th. *R.* 8 (15 *days aft. the trans.*)→*R.* 14. Transplanted from r. 35, to 3 rats, 2 died, one positive. r. 54, the tumor reached the size of a large bean 13 days after the transplantation, without necrosis. Transplanted to R. 24.

The fifth generation.

August 1st. *R.* 14 (13 *days aft. the trans.*)→*R.* 24. Transplanted from r. 54. to 2 rats, both positive. r. 83, the tumor reached the size of a small-finger-tip 13 days after the transplantation, with smooth surface and thin membrane, of hard consistency, with sectional surface pinkish-grey-coloured, without necrosis. Microscopieally, it consisted of short spindle-formed or oval or roundish cells, and the connective tissue in the neighbourhood infiltrated in the tumor tissue. Transplanted to R. 28. r. 84, the tumor reached the size of a large bean 16 days after the transplantation, and its central part became modified and had yellow mucilaginous necrosis matter in it. Transplanted from its wall part to R. 30.

The sixth generation.

August 14th. *R.* 24 (13 *days aft. the trans.*)→*R.* 28. Transplanted from r. 38. to 6 rats, 2 died, 2 negative, 2 positive. r. 100, the tumor reached the size of a small-finger-tip 14 days after the transplantation, with smooth surface, and thin membrane, its sectional surface pinkish-grey-coloured. Microscopically, it showed partly long, partly short spindle-formed cells, especially the former banded, transplanted to R. 35. r. 101, same as former, transplanted to R. 37. 16 days after the transplantation. August 16th *R.* 24 (16 *days aft. the trans.*)→*R.* 30. Transplanted from r. 84. to 3 rats, one died, one negative, one positive.

The seventh generation.

August 27th. *R.* 28 (14 *days aft. the trans.*)→*R.* 35. Transplanted from r. 100. to 6 rats, one died, 4 negative, one positive. August 30th. *R.* 24 (17 *days aft. the trans.*)→*R.* 37. Transplanted from r. 101. to 3 rats, 2 negative, one positive. r. 133, the tumor reached the size of large bean, with necrosis in its central part. Transplanted to R. 34.

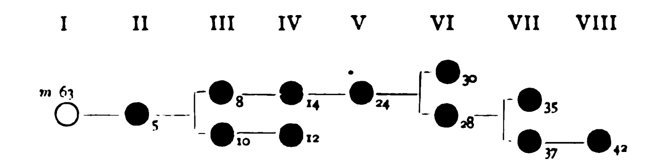
The eighth generation.

Sept. 20th. *R.* 37 (20 *days aft. the trans.*)→*R.* 42. Transplanted from r. 133. to 2 rats, both negative.

Table III.

Generation.	Sequence of the Transplantation (age of the transplated tumor).	No. of rats inoculated.	No. of rats surviving at final examination.	No. of rats with tumors.	Per cent. of takes.	Month.
1st Generation.	M (m. 63)					
2nd Generation.	M. 63 (10 days)→R. 5	6	4	3	75	VI
3rd Generation.	R. 5 (10 days)→R. 8 „ (12 „) „ 10	6 2	6 2	1 2	17 100	VI „
4th Generation.	R. 10 (10 days)→R. 12 „ 8 (15 „) „ 14	3 3	3 1	0 1	0 100	VII „
5th Generation.	R. 14 (13 days)→R. 24	2	2	2	100	VIII
6th Generation.	R. 24 (13 days)→R. 28 „ (16 „) „ 30	6 3	4 2	2 1	50 50	VIII „
7th Generation.	R. 28 (14 days)→R. 35 „ (17 „) „ 37	6 3	5 3	1 1	20 33	VIII „
8th Generation.	R. 37 (20 days)→R. 42	2	2	0	0	IX

Table IV.



4) The summary of the experiments.

The experiments were caried out from the latter part of May, 1922 to the latter part of May, 1923, all the year round, and its results were partly published at the meeting of the Imperial University of Kyushu, November, 1922, and of the cancer Research Association, April 1923 in Tokyo. I have shown the result in the tables, the zigzag transplantation in the first and the second table, and the rat-to-rat transplantation in the third and the fourth tables.

The percentage of positive transplantation to the whole number of experimented animals are shown in the fifth table. Of 195 cases of transplantation from mice to rats positive cases were 114, namely 58.5 %. Of 65 zigzag transplantation from mice to rats positive were 38, namely 58.5 %. Of 50 cases of the ra-to-rat transplantation (see the 3rd and 4th table and the first and the second table of zigzag transplantation) positive cases were 28, namely 56.0 %. Of 441 cases of transplantation from rats to mice the positive cases were 144, namelp 32.7 %. Of 91 cases of transplantation from those which had once passed through the rats with positive results to the mice of the next generations, the positive cases were 29, namely 31.9 %.

Of 182 control cases which had never passed through the rats, the positive cases were 47, namely 25.8 %. In the control cases, as Dr. *Asada* reported, the transplantation were so hard that generally the tumors were regenerated in order to continue the transplantation. It is remarkable that the percentages in zigzag transplanstations are higher in

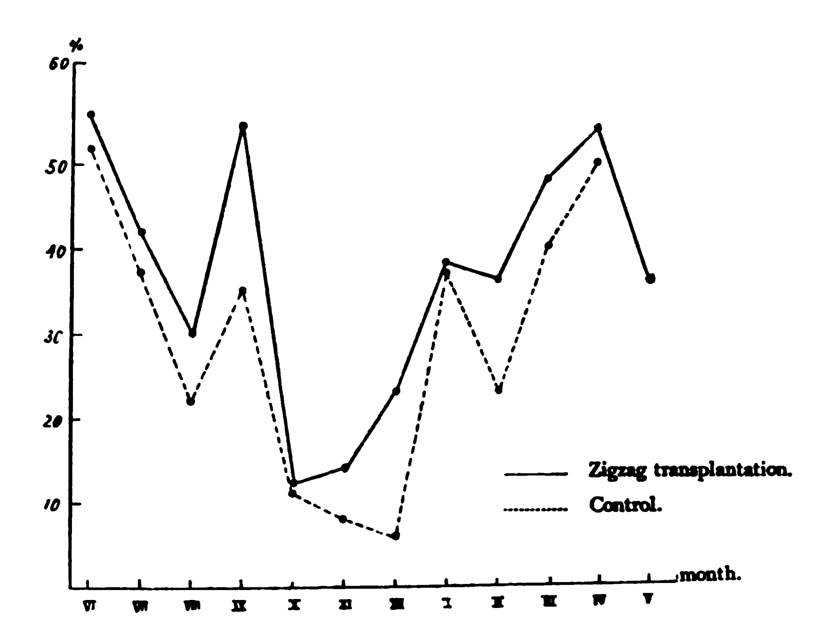
Table V.

Zigzag Transplantation			
	No. of animals innoculated.	No. of animals with tumors.	Per cent of takes.
Mice to rats	195	114	58.5
Rats to rats	65	38	58.5
Rats to mice	441	441	32.7
Mice to mice	91	29	31.9
Control			
Mice to mice	182	47	25.8
Rat-to rat Transplantation			
Rats to rats	50	28	56.0

all cases than in the control cases, in spite of the fact that in the zigzag transplantation we were very seldom obliged to regenerate the tumors.

The influence of the seasons over the percentage of positive cases of the tumors passing through rats was as nearly equal as in the control cases (as described in 6th table), there being generally in winter a smaller percentage than in the other seasons. Especially, towards the winter, we chose young mice of 6-8 gram, because the transplantation became gradually impossible. But thereafter the percentage showed some tendency to rise a little.

Table VI.



The length of time we left the tumor before transplantating it (age of the transplanted tumor) varied very much between mice and rats.

In the cases of mice, we left them from 17 days in the shortest to 115 days in the longest case, but generally we transplanted the tumors at about a month's growth; thus we showed the highest percentage of positive cases. On the other hand in the case of rats the tumors were transplanted to the next generation of mice or of rats at from 7 day's growth in the shortest case to 30 day's growth in the longest case, but generally 10-18 days.

Moreover the tumors which had passed as long a period as 25-30 days or so in the body of rats almost all showed negative results.

For example, in the case of M. 3→R. 27 the 5th generation and of M. 14→R. 40, M. 13→R. 43, the 7th generation, the tumors stayed respectively 44, 45, and 62 days in the original animal's body, and showed a percentage of 100% of the rats, while before the transplantation to the rats or mice of the next generation in the case of third generation R. 1→R. 3 and of the 6th generation R. 15→M. 14, the tumors stayed in the body of rat respectively 16 or 17 days only and got 100% of positive cases. In the case of the 4th generation R. 3→R. 13. and the 13th generation R. 79→M. 107, the tumors stayed in the body of the rats respectively 30 or 25 days and the transplantations all ended negatively or showed only 20% positive. It is concluded therefore from these facts that in the case of the transplantation from mice to rats the postponement of one or two days does not affect the percentage of positive results, but on the contrary in the cases of from rats to mice or to rats, even one day's postponement exercises an extraordinary influence, and so it is necessary to transplant without a minute's hesitation at the moment in which the tumor seems developed to ist maximum. For modification, the first step of absorption, can advance in a single night, and in somewhat advanced cases of modification of the tumor, the positive percentage may decrease accordingly. The period in which modification of the tumor takes place, is different in different animals, for example, one week in shorter cases and 3 weeks or more in longer cases, and in some cases they die before modification takes place.

Thus I have lost many a good chance of transplantation owing to the postponement of the preparation of the experimental materials in consequence of bad weather or being out of stock of the materials. If I could have prepared the experimental materials under my control, the percentage of positive results from rat to mouse would have been increased.

The developemental increase of the tumor in zigzag transplantation is generally higher than in the control. Especially in the cases of transplantation from rats to mice the tumors enlarged more than in the control mice and often reached a size as large as a mouse's body. In the cases of rats, the tumor in general developed very vigorously and reached the size of a large bean 7 days after the transplantation, of a garden pea or a thumb-tip 2 weeks after, and often reached the size of a plum or still larger (for example, r. 149, the 8th generation, r. 158, the 9th generation), and the rat became thin, the weight of its body decreased by about one half, and at last it died. Upon dissection, no special changes in the internal organs could be found, so its death must have been due to the developement of the tumor. In *Yama-*

moto's cases, these conditions in mice were very rare, and however the tumors developed, the mice themselves were well nourished and never got cachexia so rapidly as in the rat cases. This phenomenon in rats is the same as the human cachexia of the malignant tumor, and so it is full of interest.

The relapse of a tumor is easily produced in the case of mice, but in the case of rats, until the 4th or 5th generation, even a part of the tumor which is left unextirpated is absorbed quickly. But frequently it happened (for example r. 142, the 7th generation, r. 149, the 8th generation) that the oftener the zig-zag transplantation was repeated the greater the size of the recurrent tumor, growing from the size of a large bean to an egg-yolk. Especially in the case of r. 146 the recurrent tumor reached the size of an egg-yolk 6 days after the first operation and was then transplanted to 5 rats of the next generation, getting 100% of positive results and developed particularly quickly.

Microscopically the tumor tissue in the zigzag-transplantation appeared in general like a spindle-formed celled sarcoma, and there was little difference between mice and rats. It is very remarkable, that the longer the tumor sojourned in the same animal the narrower and longer the spindle-formed cells became. Moreover in later stage, the protoplasma projects long branches and forms long triangles or star-like figures, and the cells go farther from one another, and in the end the tumor gets a figure of myxosarcoma. The cells of those myxosarcoma transplanted into the next generation, shortly (10 days or thereabout) after the transplantation, appear spindle-formed, roundish or oval. Especially when the tumor developed in a comparatively short time in rats, we found parts in which short-big, roundish or oval or irregular cells were crowded just as in a cancer. It is an analogous structure to that, which *Dr. Asada* found in the process of separation of the sarcomatous carcinoma from the genuine cancer.

As shown in the first and second table of zigzag transplantation (from the 7th generation R. 39 to R. 41-R. 47 R. 57-R. 62-R. 67-R. 72), I continued the transplantation through 6 generations from rats-to-rats without returning back from rats to mice. In these processes I observed the percentage of positive cases and the developements of the tumor were all much alike in the cases of zigzag transplantation described above, but at last I could not get positivity.

It is evident moreover that the zigzag transplantation could be easily continued to even more than the 18th generation.

Chapter III. Discussion.

The possibility of the tumor transplantation evidently depends, as *H. Rapp* said, upon the following three points, namely upon the germ, the animals in which they are transplanted, and the methods of transplantation.

The germ. The germ I used in experiment is the Japanese mouse cancer discovered by *I. Yamamoto*, in our pathological laboratory. Microscopically, it was at first a glandular cancer, but afterwards in the process of the transplantation a spindle-formed cell sarcoma has been separated from it by *Asada*'s various diligent experiments and his careful examinations.

It is the 4th generation (the 16th generation from the time of its discovery). It is noteworthy that *Asada* has settled by his morphological study and vital staining and oxydase reaction that the apparent sarcoma is really nothing but epitherial tumor, so he has named it a "carcinoma sarcomatodes", and now his view is recognized by Japanese scholars as a whole.

In regard to the nature of the germ, in his original paper, *Ehrlich*, who succeeded in continuing the zizag transplantation through 14 generations, regards the germ simply as a strong virulent mouse tumor, and does not pronounce the germ to be cancer or sarcoma. *Sittenfield* and *Levin* tried the zigzag transplantation with *Ehrlich*'s mouse sacoma and *Bashford*'s mouse carcinoma, but did not succeed in the case of *Ehrlich*'s mouse carcinoma. *Russel* has succeeded in the transplantation of weak germs of *Jensen*'s mouse carcinoma into rats, and consequently negates the *Ehrlich*'s view that the transplantation of mouse tumor to rats would be successful only in the case of strong virulent germs. Dr. *Nagayo* and *Wago*, who used *Bashford*'s mouse carcinoma, and *Yoshioka* who used mouse carcinoma of an unknown line, used the mouse carcinoma like the other authors above mentioned.

I used the special materials called by Asada "carcinoma sarcomatodes" as above mentioned. If *Asada*'s opinion be true, and the sarcoma developed successively in the process of the mouse carcinoma transplantation through several generations is really only the second example in the world after *Ehrlich*, I may venture to say that my zigzag transplantation with these materials is the first example of such work in the world. However I can not tell whether *Ehrlich* did or did not use the pure sarcoma developed in the process of mouse carcinoma transplantation in his test for zigzag transplantation reported in 1906. If this supposition about his work were correct, it would be a very interesting fact, and it may be said

that the zigzag transplantation is able to continue through 10 or more generations only with these special germs. For the experiments with carcinoma or sarcoma transplantation since *Ehrlich*, show that the virulence of the tumor gradually decreases and the zigzag transplantation and rat-to-rat transplantation through several generations had never succeeded. I got similar results in the test for zigzag transplantation with *Yamamoto*'s genuine carcinoma too.

Experimental animals. It is a well known fact that the percentage of positive result of transplanted tumors into the mouse is higher in cases of young mice than of old ones, while the primary tumors of the mouse as well as of the man are generally higher in old age. These facts are well recognized by *Bashford* and other authors. Thus *Bashford* declared that the highest percentage of success in transplantation is got only in the cases of young mice, say 5—7 weeks after birth. Of the *Yamamoto*'s mouse carcinoma, the discoverer, *Yamamoto* himself, reported at the pathological meeting upon this subject.

Matsuyama also reports that the percentage of success depends largely upon the nutritive condition of the experimental animal, and that he got the highest percentage of success in cases of well fed animals. It is for this reason that I selected young and well fed animals for the research materials.

The method of transplantation. Of the various methods of transplantation I chose the simplest method, that of stitching a piece of the tumor in the hypodermic tissue. I may mention in addition that I did not use any special preparation before the transplantation such as exposure to radium, X-ray or cooling or warming of the tumor tissue. There are many points in my experiments, which differ from other authers and so are full of interest.

The chief of them are as follows. Works on the zigzag transplantation of the tumors especially concerning its percentage of success and its developmental capacity, and so on, are very rare, as above mentioned, and a work describing the possibility of transplantation of a tumor once transplanted to a rat, through several generations from rat to rat, without any preparation, is as yet unknown to me. *Yoshioka* once observed the transplantation of a tumor which was once transplanted to rat, through 2 generations from rat to rat, but then the percentage of success had gradually decreased and was at last only 10 %. *Ehrlich* also said that the transplantation of a mouse tumor from rat to rat was absolutely impossible. I succeeded in doing it through 6 generations. Moreover I was able to continue

through several generations my test for zigzag transplantation between rats only, as described in the second table. These facts can not be explained by *Ehrlich's* atreptic theory, because it is impossible to believe that the nutritive materials transferred in the transplantation of a piece of tissue of the size of a grain of rice was sufficient for the development of a tumor through 6 generations. And if the supposition be true that the tumor cells are greatly injured by sojourning in the rat body for as long as 10 days or more, as *Levin* and *Sittenfield* claim, how can the fact be explained that a tumor sojourning in the rat's tissue has developed for so long as through 6 generations? There are more points to be discussed concerning these facts, and I can not believe that the two authors' theory is sufficient to explain them.

Ehrlich demands that the positive percentage and the developmental capacity of the zigzag transplantations do not show any difference from that of the controls, and on the other hand *Bashford*, *Levin*, *Sittenfield* and others discuss the decrease in successful transplantation. But according to my positive percentage obtained in zigzag transplantation, the percentage is shown to be higher among animals of different species, viz rats, while it is lower in the control tumors which never passed the rats. Thus the highest positive percentage is obtained by passing the tumor through different species, viz rats.

The cause lies possibly in the fact that the tumor has a tendency to develop and grow in the body of the rat, although we must consider the circumstance that the standard of the positive percentage in the rat differs somewhat from that in the mouse.

It is also remarkable that the control transplantation is very difficult, and second transplantation is impossible except by using the relapsed tumor, but the transplantation becomes possible without using the recurring tumor if the mouse tumor once passes through the rat tissue. Moreover the positive percentage is higher in the latter case than in the former, though in a slight degree (the transplantation rate of the control tumor using the recurring tumor by *Asada* was only 5 %, but it gradually rose and reached presently 25.8 %). Moreover, *Ehrlich* was able to continue a zigzag transplantation by using a tumor of strong virulence, but I have been able to succeed through 18 generations with the low rate of virulence of 25.8 %. Thus it is not necessary for the zigzag transplantation to have a highly virulent tumor, but it is to be said that the success is owing mainly to the original nature of the tumor.

Many authors agree that in the transplantation of the mouse tumor to the rat, even in the positive cases, the tumor is gradually absorbed. In my

experience also, in these cases the greater number of the tumors after having reached almost the size of a large bean or a small-finger-tip were softened and absorbed totally, after 3 or 4 weeks; on the other hand, some reached the size of a plum or still greater, and the relapsed tumor often reached the size of an egg-yolk, so that the host weakened and died even before absorption began. It may be said that the mouse tumor developed in the rat for its whole life and at last killed it.

The tumor passing through the rat, when returned to the mouse, developed vigorously with an increasing percentage of positive results and acquired such a large size as was never seen in the control. Thus not only the percentage of positive results but also the capacity of development increased by passing through the rats.

The developmental velocity of the tumor in the cases of the mice differed from that of rats. The latter generally developed very rapidly and reached the size of a large bean after one week, or of a thumb-tip after 2 or 3 weeks. On the contrary, the former, both in the zigzag transplantation and in the control developed slower than in the latter and used to reach the size of a large bean after 3 weeks and of a thumb-tip after 5 or 6 weeks.

Many facts concerning the percentage of transplantation and the developmental velocity shown in the process of my experiments with mouse tumor, zigzag transplantation and the rat-to-rat transplantation can not be explained sufficiently by the former theories offered by the various authors. *Levin* and *Sittenfield*'s explanation that the rat body has an injurious influence over the development of tumor cells, is utterly contradicted by the results of my experiments, for the rat body favorably influenced the delopment of the mouse tumor, and the mouse tumor in a rat body in my cases developed very rapidly and got a high percentage of inoculation, and attained a higher positive percentage than that of the control mouse cases. But in the mean time, we must take account of the immune complement which had been built up in the rat body. My present study gives us some suggestions on this point.

Yamamoto's mouse tumor, even in the cases of carcinoma metastasis seldom occured, and the discoverer *Yamamoto* himself says that he had never found metastasis in the *Yamamoto*'s mouse cancer, (the transplantation percentage was 60 % at that time), but afterward I found 2 cases of the metastasis of the above mentioned cancer in the lung. In case of the cancer of high positive percentage, metastasis may be built up, but in case of "carcinoma sarcomatodes" which was separated from it, both in the zigzag transplantation and in the control, metastasis never occured when the tumors were transplanted in the

subcutaneous tissue. *Bashford* says that the tumor that developes rapidly often makes metastasis, but that which developes slowly never does.

Concerning the cells reaction in the neighbourhood of the transplanted tumor, *Russel* states that the microsocopical forms in the case of rats differs somewhat from that of mice, and that in rats the new blood-vessels appear quicker around the tumor and the cell reaction in the surrounding tissue is stronger than in mice. But in my experiments I did not find any essential difference macroscopically or microscopically.

In some cases of rat tumor, the membranes were somewhat thicker than in those of mice but others had equally thin membranes. It may be due to the original nature of each animal, as there are various kinds of thickness in the skin.

In the first stage of zigzag transplantation, a piece of the tumor remaining in the rat body at extirpation never recurred, rather was absorbed rapidly, but often after 8—9th generation, such remnants resulted in large recurrent tumors. Such may be called a genuine transplantable rat tumor. It may be due to something in the condition of the original tumor or to the fact that the mouse tumor in the course of many transplantations may become to a certain extent habituated to growth in the body of different species. Perhaps the fact that the mouse tumor, although accustomed in some degree to the rat, did not invariably "take" or " recur " in the rat through all generations after the 8—9th, was due to individual immunity. Thus while we seem to see a certain amount of change in the mouse tumor which habituates it to growth in the rat, that change is not very great.

Histological findings. *Ehrlich* observed that the histological feature of the mouse tumor does not show any great differences from that of the rat. According to my experience also, the transplanted tumor and its neighbouring parts in the mouse never differs from that of the rat. The period occupied by the growth of the tumor in the rat is generally shorter in the mouse, so that the tumor cells are mainly of a short spindle-form or are short big roundish or oval in shape and somewhat cancerlike, but often some of them show long spindle-forms or a somewhat myxosarcomatous character. In case of mice, on the contrary, the tumor cells are generally long spindle-forms or myxosarcomatous, and sometimes of short roundish shape. The mouse tumors used by me were generally liable to variation according to the outward conditions, and it seems to be a rule that the tumor cells are short-spindle, short-large-roundish, or oval, or long-spindle-formed, and lastly myxosarcomatous in character according to the individual nature of the animals in which the

transplantation is made and to the period of stay of the tumor in the animals as above mentioned.

Briefly, the tumor transplantation between different species has been thought of hitherto as a very difficult, but I have succeeded in continuing the zigzag transplantation of mouse tumor through 18 generations and in rat-to-rat transplantation through several generations. Of couse it must be partly due to the original nature of the tumor, but also to the method of transplantation and to the age of the experimental animals.

Some of the animal tumors called carcinoma and sarcoma, are transplantable to animals even of different species provided that they are treated in a suitable manner.

Chapter IV. Conclusion.

1) The author has been able to continue the zigzag transplantation through 18 generations and rat-to-rat transplantation through 6 generations, with the carcinoma sarcomatodes, which had been obtained during the transplantation of a mouse carcinoma.

2) The percentage of positive results is highest in the case where it is inoculated from mouse to rat, next the rat-to-rat transplantation, and lowest of all when it is inoculated from rat to mouse. In all these cases the percentage is higher than the control ones which have never passed through the body of the rat. It is probable that the percentage in zigzag transplantation is influenced by climate, as well as in the control.

3) In the rat as well as in the mouse tumors often showed permanent growth, and produced relapses frequently.

4) The positive percentage of the mouse tumor can be raised by means of passing it through rats, and its proliferative activity is increased at the same time.

5) The rate of growth of the mouse tumor is greater in the rat than in the mouse for a certain period of the development.

6) The histological appearance during the whole period of the transplantation is essentially the same as in the original stock of the tumor.

I must express my deep gratitude to the Japanese Society of Cancer Research for their financial help, also my hearty thanks to Prof. *Nakayama* and Prof. *Tawara* for their unfailing help and advice, and to Mr. *Asada*, Assistant professor of orthopaedic surgery, who has given me many opportunities for research.

References.

1) Ehrlich, Experimentelle Studien an Mausetumoren. Zeits. f. Krebsforshung. Bd. 5. 1907.
2) Bashford, zit. nach Handbuch der patholog. Mikroorganismen. (Kolle u. Wassermann). Bd. 3. 1913.
3) Russel, The nature of resistance to the inoculation of cancer. 3rd Scientific Report on the Investigation of the Imp. Cancer Research fund.
4) Levin and Sittenfield, Studies on immunity in cancers of the white rat. Journ. of exp. Med. Bd. 13. 1911.
5) Nagayo and Wago, Further studies on the transplantation of cancer. Japanese Journ. of cancer Research "Gann", Vol. 15. 1921.
6) Yoshioka, Nissin Igaku, Vol. 11. 1922.
7) Yamamoto, Transplantationsversuch mit einem Adenocarcinom der Maus. Verhandlungen der japanischen patholog. Gesellschaft. Jahrgang 1922.
8) Asada, Beitraege zur Kenntnis bei der Transplantation von Mausekrebs. Japanese journ. of cancer research "Gann", 1922.
9) Okabe, Ueber die Zigzackimpfung der Maeusegeschwulst. Transaction of the Japanese path. Society. vol. 13. 1923.
10) Rapp. H, Was beeinflussed auf die Uebertragbarkeit von maeusetumoren? Zeits. f. Krebs forschung. Bd. 12. 1913.
11) Bashford, 3rd Scientific Rep. on the Invest. of the Imp. C. R. f.
12) Matsuyama, Jap. Journ. of cancer research "Gann" Vol. 11. 1917.
13) Jensen, Experimentelle Untersuchung ueber Krebs bei Maeusen. Zentralblatt f. Bakt. Bd. 34. 1903.
14) Ulesko, 3rd Scientific Rep. on the Inv. of the Imp. C. R. f.

Description of the plates.

Fig. 1. r. 1. 15 days after the transplantation of the mouse tumor. Fig. 2. r. 218. 13 days after the transplantation of the mouse tumor. Fig. 3. r. 162. Grouping of short spindle-formed, roundish, oval cells. It shows as it were a sort of carcinoma.

Fig. 4. Bundles of spindle-formed cells.

Fig. 1.

Fig. 2.

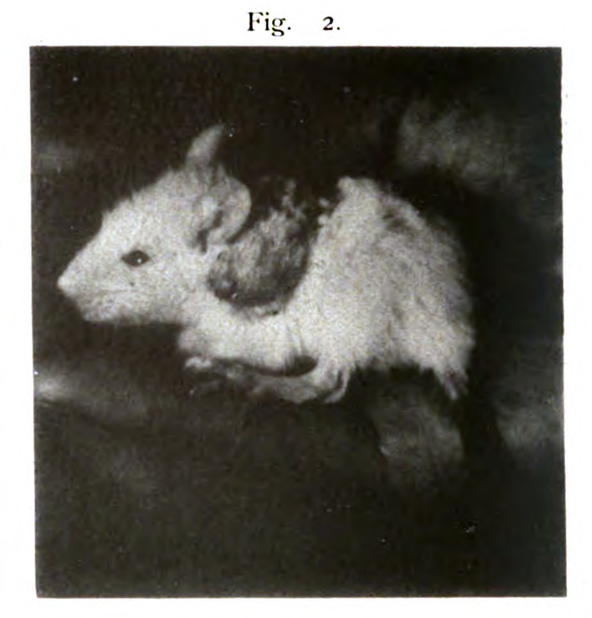
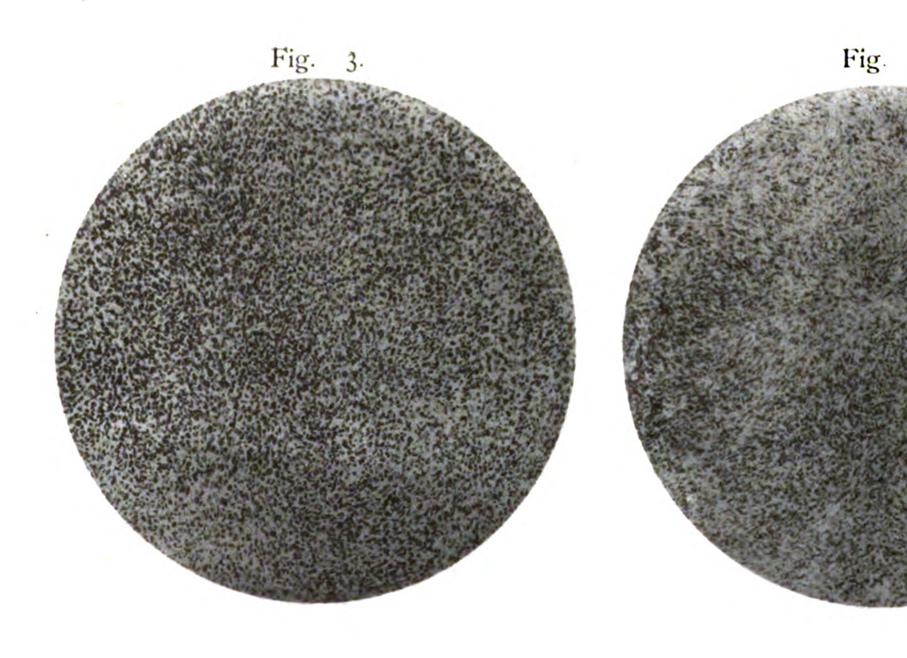


Fig. 3.

Fig. 4.



Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Kaiserlichen Kyushu Universität zu Fukuoka, Japan.
(Direktoren: Prof. Dr. Heijiro Nakayama und Prof. Dr. Sunao Tawara.)

Ueber die Todesursache bei dem sogenannten Spätnarkosentode. (Hierzu III Tafeln.)

Von

Dr. NAOMITSU SUZUKI.

(Dozent der pathologischen Anatomie.)

(*Eingegangen am 30. September 1924.*)

Inhalt.

I. Einleitung.

Während der allgemeinen Narkose mit Aether oder Chloroform, die man bei chirurgischen Operationen braucht, können schlimmste Zufälle eintreten: der Narkotisierte stirbt plötzlich. Man nennt das bekanntlich den Narkosentod. Dabei gibt es auch Fälle, in denen, nachdem der operierte Patient einmal von der Narkose erwacht und sein klares Bewusstsein vollständig wiedererlangt hat, nachträglich eine Vermehrung der Pulsfrequenz, Erbrechen etc. eintreten, der Patient in einen Angst- und Erregungszustand verfällt, zu dem sich Krampfanfälle gesellen, schliesslich zum Koma übergehend, nach einem bis zu einigen Tagen dann verstirbt. Das nennt man gewöhnlich den Spätnarkosentod.

Die durch Sektionsbefund bisher festgestellten pathologisch-histologischen Veränderungen beim Spätnarkosentod nach Aethernarkose sind, abgesehen von einigen fettigen Degenerationen in der Leber und Niere, im Wesentlichen Bronchitis oder Pneumonie. Die Mehrzahl der Autoren stimmt darin überein, dass die fettige Degeneration nach der Aethernarkose gegenüber der nach der Chloroformnarkose geringfügig sind. Man hat versucht den Spätnarkosentod nach der Aethernarkose chemisch durch eine Acidosis-Theorie zu erklären, doch bestehen, wie *Brunn*[5] sagt, pathologisch-anatomisch keine schlagenden Beweise für die Todesursache.

Die Literatur über den Spätnarkosentod nach Chloroformnarkose ist im Vergleich zu der über den Spätnarkosentod nach Aethernarkose so reichlich, dass es zuviel Raum nehmen würde, sie hier aufzuzählen. Man hat bei diesen Forschungen auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den verschiedenen inneren Organen Gewicht gelegt, ganz besonders aber auf die auffallenden Veränderungen in der Leber. Man hat diese Veränderungen sogar als der akuten gelben Leberatrophie analog betrachtet. Es gibt aber auch eine Reihe von Autoren, die auf die Veränderungen in der Niere Wert legen und Urämie als Todesursache ansehen, andere Autoren hinwiederum betrachten Veränderungen im Herzen als die eigentliche Todesursache. Unter den Theorien über die unmittelbare Todesursache scheint sich die Acidosis-Theorie mehr Geltung zu verschaffen, als die einer durch chloroformhaltige Fettpartikelchen verursachten Leberintoxikation, wie *Muskens* sie aufgestellt hat.

Da man nun begreiflicherweise nicht allein die Dose des Narkotikums oder die Zeitdauer ihrer Einwirkung verantwortlich machen konnte, kam man schliesslich auf eine Konstitutionstheorie. Vor allem wird der Status thymicolymphaticus oder der Status lymphaticus als schwerwiegend betrachtet, denen folgt Scrofulose, Fettsucht etc. Weiterhin kommen auch Potatus, Anämie, Rachitis, früher durchgemachte Leberstörungen, infektiöse toxische Affektionen und verschiedene peritoneale Krankheiten als prädisponierende Momente in Frage.

Dieselbe Hirnsymptome, die bei dem Spätnarkosentode eintreten, kommen nun häufig auch bei akuten infektiösen Kinderkrankheiten vor, insbesondere bei Kinderdysenterie und Ekiri und können plötzlich zu einem tödlichen Ausgang führen. Ich wollte deshalb im Anschluss an die schon anderweitig publicierten pathologisch-anatomischen Untersuchungen des Zentralnervensystems bei Kinderdysenterie und Ekiri[12] auch eine vergleichende Forschung über die pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Spätnarkosentode anstellen und erhielt zu diesem Zwecke ein Leichenmaterial von

2 Fällen von Spätnarkosentod durch Aethernarkose und einem Falle durch Aether-Chloroformnarkose.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen haben gezeigt, dass die Veränderungen in verschiedenen Organen bei dem Spätnarkosentode hauptsächlich durch allgemeine Toxinämie hervorgerufen wurden und dass die Todesursache hierbei vorwiegend auf Veränderungen des Zentralnervensystems, besonders des Gehirns zurückzuführen ist. Es ist übrigens, bei der allgemein bekannten Tatsache, dass die Narkotika auf das Zentralnervensystem, besonders auf das Gehirn wirken, sehr merkwürdig, dass pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Veränderungen im Zentralnervensystem beim Spätnarkosentode bisher so spärlich sind und dass, abgesehen von den Studien von *Wright*[14] und *Poroschin*[10] über die durch Chloroform verursachten Veränderungen der Ganglienzellen, Untersuchungen über das Zentralnervensystem auf diesem Gebiet verhältnismässig vernachlässigt geblieben sind. Ich will nun über drei Fälle von Spätnarkosentod hier kurz berichten und zur Erklärung desselben beitragen.

II. Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen.

1) Klinisches.

Fall 1. 3 jähriges anämisches Mädchen. Kongenitale, rechtsseitige Hüftgelenkluxation wurde unter Aethernarkose (Ganze Narkosendauer 17 Minuten, Aetherverbrauch 17 ccm.) zur unblutigen Reposition gebracht. Von 12 Stunden nach der Operation an stellten sich die folgenden Symptome ein: Vermehrung der Pulsfrequenz, Steigerung der Herzaktion, Temperatursteigerung, Trübung des Sensoriums, Krampf, schliesslich Herzschwäche und Exitus in der 17. Stunde nach der Operation.

Fall 2. 5 jähriger Knabe. Klinische Diagnose: Doppelseitige Klumpfüsse und -hände. Die Operation und zwar Tenotomie und Tarsuskeilresektion für Klumpfüsse fand unter Aethernarkose (Ganze Dauer 45 Minuten, Aethermenge 80 ccm.) statt. Von 12 Stunden nach der Operation an stellten sich Erbrechen, Krämpfe an beiden Armen, Pulsbeschleunigung, Temperatursteigerung und schliesslich Koma ein. Exitus 24 Stunden nach der Operation.

Fall 3. 21 jährige etwas anämische Frau. Eine linksseitige multilokulare, pseudomuzinöse Ovarialzyste wurde unter gemischter Narkose (Ganze Dauer 40 Minuten, Chloroform 14 ccm. Aether 30 ccm.) mittels der Salpingoovarioektomie operiert. Von 32 Stunden nach der Operation an traten Vermehrung der Pulsfrequenz, Steigerung der Herzaktion, Atemnot und Steigerung der Körpertemperatur ein. Exitus 45 Stunden nach der Operation.

Vor dem Tode soll keine Lungenstörung durch die klinische Untersuchung konstatiert worden und das Sensorium bis zum Ende klar geblieben sein.

2) Sektionsbefunde.

Fall 1. Spätnarkosentod nach Aethernarkose. Die Sektion fand am 15. April 1921 um 1 Uhr nachmittags, 56 Stunden nach dem Tode, statt. Körperlänge 80 cm. Körpergewicht 8.5 Kg.

Sektionsdiagnose: 1) Status post operationem. (Gelungene unblutige Reposition der rechtsseitigen kongenitalen Hüftgelenkluxation.) 2) Hyperaemia et ecchymosis cerebri et cerebelli. 3) Intumescentia thymi, lymphoglandularum (mesenteriales, mediastinales, bronchiales) et folliculorum (lienis et intestini tenuis). 4) Degeneratio parenchymatosa. 5) Hyperaemia pulmonum et bronchiolum.

Fall 2. Sektion 25 Stunden nach dem Tode, am 4. Mai 1922 um 1 Uhr nachmittags. Körperlänge 87 cm. Körpergewicht 10.5 Kg.

Sektionsdiagnose: 1) Doppelseitige Klumpfüsse und Klumphände. 2) Status post operationem. 3) Hyperaemia et ecchymosis cerebri et medullae spinalis. 4) Intumescentia thymi, lymphoglandularum (cervicales, bronchiales, mediastinales, mesenteriales) et folliculorum (lienis et intestini tenuis.) 5) Anaemia universalis. 6) Degeneratio parenchymatosa hepatis, renum et cordis. 7) Ascaridosis.

Fall 3. Spätnarkosentod durch gemischte Aether-Chloroformnarkose. Sektion 7½ Stunden nach dem Tode, am 8. November 1922 um 2 Uhr nachmittags. Körperlänge: 142 cm. Körpergewicht: 31.5 Kg.

Sektionsdiagnose: 1) Status post operationem salpingoovarioectomiae sinistrae. 2) Hyperaemia et ecchymosis cerebri et medullae spinalis. 3) Degeneratio adiposa hepatis. 4) Degeneratio parenchymatosa cordis et renum. 5) Bronchitis catarrhalis acuta. 6) Hyperaemia pulmonum gradis levionis.

1) Zentralnervensystem. Schon makroskopisch zeigen die weichen Meningen des Gehirns bei allen drei Fällen leichte Trübung. Die Gefässe der Meningen sind stark injiziert. Hier und da bemerkt man Ecchymosen längs der Gefässe, und zwar findet man an der Kuppe des Gyrus centralis anterior sinistra und an der Gegend des Gyrus temporalis dextra im Falle 3 handtellergrosse subarachinoideale Blutungen. Auch horizontale Schnittflächen in den verschiedenen Höhen des Grosshirns lassen trübe Schwellungen, starke Hyperämie und mehrere flohstichartige Ecchymosen, die besonders in der Gegend des Corpus striatum zu finden sind, erkennen. (Tafel 1. Fig. A.B.) Die Veränderungen des Kleinhirns (Tafel 1. Fig. C.), der Medulla oblongata

(Tafel 1. Fig. E.) und des Rückenmarks sind im grossen und ganzen dieselben. Auch der Plexus chorioideus ist stark injiziert.

2) Eingeweide. Das Herz zeigt in allen drei Fällen am Epicardium einige Ecchymosen. Das Myocardium ist etwas gelblich verfärbt und getrübt. Auch die Leber und Nieren zeigen in allen drei Fällen gelbliche Verfärbung und trübe Schwellung der Ober- und Schnittflächen. Die Konsistenz der obenerwähnten Organe ist vermindert. Kehlkopf, Trachea, Bronchien und Lungen zeigen in allen Fällen Hyperämie. Sämtliche Lymphdrüsen des ganzen Körpers sind angeschwollen, besonders bei Fall 1 und 2 bis Erbsengrösse. Die Solitärfollikeln und *Peyer*'schen Platten bei Fall 1. und 2. sind stark angeschwollen. Auch sind die Follikeln der Milz im allgemeinen gut sichtbar, ganz besonders im 1. Fall. Thymus: das Organgewicht beträgt im 1. Fall 18 g., beim 2. Falle 21 g. und im 3. Falle 13 g. einschliesslich der umgebenden Fettgewebe. Alle sind angeschwollen und die Schnittfläche im allgemeinen injiziert. Die Operationswunde fehlt im ersten Falle wegen der unblutigen Behandlung. In den Fällen 2 und 3 ist an den Operationswunden nichts besonderes zu beobachten.

3) Pathologisch-histologische Untersuchungen.

Untersuchungsmethode: Bei den Untersuchungen über das Zentralnervensystem folgte ich in der Hauptsache der folgenden Methodik. Fixierung mit Formalin und Alkohol, Celloidineinbettung, Doppelfärbung mit Hämatoxylin und Eosin für Uebersicht. Für die Untersuchung der Ganglienzellen: Färbung mit Kresylechtviolettlösungen nach dem *Nissl*'schen Verfahren, nötigenfalls auch nach der *Alzheimer-Mann*'schen Methode[1] und *Weigert*'schen Markscheidenfärbung. Für die Fettfärbung: Refixierung mit Osmiumlösung, Doppelfärbung mit *Alzheimer*'scher Säurefuchsin- und Lichtgrünfärbung oder nach Gefrierschnitt, Doppelfärbung mit Scharlach-Sudan-III-Mischung und Haematoxylin. Für die Untersuchung der Eingeweideorgane: Fixierung mit *Ort*'scher Lösung oder Formalin, Celloidineinbettung, Doppelfärbung mit Haematoxylin und Eosin. Manchmal auch Fettfärbung u. a.

1. Zentralnervensystem.

a) Meningen.

Die weichen Meningen des Gehirns sind in allen drei Fällen stark injiziert und zeigen manchmal Ecchymosen und Blutungen. Die subarachinoidealen Räume sind an den Kuppen der Hirnwindungen leicht, aber

in der Hirnfurchengegend stark erweitert infolge der Zunahme der serösen Flüssigkeit. Demgemäss ist die Bindegewebsfaser locker, abgelöst und oft gequollen, hie und da sogar fibrinös oder körnig zerfallen, insbesondere in der Adventitia der Blutgefässe. Die roten Blutkörperchen sind in allen Fällen zerstreut, manchmal einigermassen gruppiert, in den subarachnoidealen Räumen fast überall zu finden, besonders häufig findet man Blutungen in der Hirnfurchengegend. Die oben erwähnte meningeale Blutung am Gyrus centralis anterior sinistra in dem 3. Falle ist diffuse subarachnoideale Blutung, durch die derselbe Raum erweitert ist. Da man in den Blutgefässen der Hirnfurche teilweise die frische partielle Thrombenbildung findet, könnte man diese z. T. als Ursache dieser Blutung ansehen.

Als Infiltrationszellen in den weichen Meningen des Gehirns findet man in den zwei Fällen von Spätnarkosentod durch Aether hauptsächlich mononukleäre Zellen und Lymphozyten, denen hie und da polynukleäre Leucocyten in geringem Masse beigemengt sind. Stellenweise sind Gruppierungen von 3-6 Zellkernen zu finden, die ebenso gross wie die Lymphocytenkerne sind und deren Zelleiber kaum sichtbar sind. Die Adventitialzellen der Blutgefässe sowie die sog. meningealen Endothelzellen sind angeschwollen, und ihre Kerne sind spindelförmig oder oval oder auch blasig gross geworden, die Zelleiber sind auch dementsprechend angeschwollen, sodass sie dem Epitheloidzellentypus nahe kommen. Solche grossen Epitheloidzellen sind in der Umgebung des Blutungsherdes mehr oder weniger zahlreich gruppiert oder liegen entlang den subarachnoidealen Bindegewebsbalken. Im allgemeinen aber ist das Vorkommen dieser Infiltrationszellen im Vergleich zu Fall 3 unbedeutend. In dem 3. Falle findet man als Infiltrationszellen die folgenden Zellarten: polynukleäre Leucocyten, eosinophile Zellen, Monocyten, mononukleäre Zellen, Plasmazellen, Mastzellen, Lymphocyten und rote Blutkörperchen, sowie auch sog. meningeale Endothelzellen. Diese letzteren Endothelzellen sind wie oben erwähnt angeschwollen, erscheinen als Epitheloidzellentypus und auch hyperplasiert. Manchmal zeigen sie Kernteilungsfiguren und infiltrieren überall, besonders um die Blutgefässe und in den Hirnfurchen, zuweilen speichern sie gelbliche Granulen, welche von untergegangenen roten Blutkörperchen stammen, in sich auf und werden zu blutpigmenthaltigen Körnchenzellen. Solche Körnchenzellen findet man hie und da. Der Befund der Meningen des Kleinhirns gleicht dem der Meningen des Grosshirns, ebenso ist es mit den Brückenmeningen, wenn auch hier allerdings etwas geringfügiger. An den A. basilaris in dem 2. und 3. Falle findet man Blutungen zwischen der Intima und Media, d. h. das Bild des sog. Aneurysma

dissecans (Tafel II. Fig. B.). Obwohl die Veränderung der Meningen der Medulla oblongata an der oberen Partie der der Grosshirnmeningen fast gleich kommt, tritt doch an der unteren Partie eine Verminderung derselben ein. Die Veränderung der weichen Meningen des Rückenmarks ist etwas leichtgradiger als die der Meningen des Grosshirns.

Vergleicht man nun diese Befunde mit denen anderer Meningitiden, z.B. den tuberkulösen, epidemischen oder eitrigen Meningitiden, so findet man, dass sich unsere Fälle mehr durch das Vorhandensein von seröser Flüssigkeit und von Blutungen auszeichnen, während die zellige Infiltration verhältnismässig im Hintergrund steht, was man kurz gesagt als sero-haemorrhagische Meningitis auffassen könnte. Vergleicht man andererseits die Fälle 1 und 2 (Aether) mit dem Falle 3 (Aether-Chloroform), so findet man, dass die entzündlichen Erscheinungen in den beiden ersteren Fällen leichtgradiger sind als in dem letzteren.

b) Allgemeine Uebersicht des Parenchyms des Gehirns und Rückenmarks.

In den an die Meningen des Gross- und Kleinhirns angrenzenden Gliasäumen findet man Oedem, Gliazelleninfitration und stellenweise auch kleine Ecchymosen und Blutungen. Die Grundsubstanz des Gehirns und des Rückenmarks ist stark injiziert. In der Umgebung der Blutgefässe bemerkt man fast überall in allen Fällen kleine Ecchymosen, Blutungen und sogar Ringsblutungen. Obwohl in der Hirnrinde des Falls 3, mit Ausnahme von sehr kleinen Ecchymosen, keinerlei nennenswerte Blutungen zu beobachten sind, findet man sonst in diesem Falle zahlreiche Blutungsherde im Corpus striatum, Thalamus, Medulla oblongata, Nucleus dentatus des Kleinhirns. Im Falle 1 sind sie in der Medulla oblongata besonders zahlreich und dazu ist noch ein grosser Blutungsherd in der Gegend der sympathischen und zwar visceromotorischen Kerne des Nervus vagus und Glossopharingeus bemerkenswert.

In den adventitialen Lymphräumen findet man eine Infiltration von Lymphocyten und mononukleären Zellen, aber nur wenig gelapptkernige Leukocyten und Monocyten, noch seltener Plasmazellen. In der Gegend von Corpus striatum sind in allen drei Fällen relativ dichte Lymphocyten-Infiltrationen zu beobachten, so auch in der Grosshirnrinde des 2. Falles. Die Adventitialzellen sind angeschwollen und erschienen als dem Epitheloid-zellentypus zugehörig. Wegen der Vermehrung dieser Zellen sieht die Umgebung der Gefässe sehr zellenreich aus. In den betreffenden Räumen findet man überall auch Fettkörnchenzellen, besonders deren Ansammlumg

in der Marksubstanz des Gross-(im 1. und 2. Falle) und Kleinhirns (im 1. und 3. Falle), im Thalamus (1. Fall) und Medulla oblongata (Fall 1 und 2). (Tafel III. Fig. B.). Ausserdem finden sich in solchen Lymphräumen überall, sowohl im Gross- und Kleinhirn, als auch im Hirnstamme, zerstreut oder gruppiert die blutpigmenthaltigen Körnchenzellen vor.

Die perivasculären Lymphräume (*His*) sind mehr oder weniger erweitert. Die Zeichnung des die *His*'schen Räume umgebenden retikulären Gliagewebes ist durch das Oedem undeutlich. In den betreffenden Lymphräumen findet man Infiltration der vergrösserten Gliazellen, manchmal auch deren Zerfallsprodukte. In Pons (Fall 1 und 2), Medulla oblongata (Fall 2.) und der Gegend des Corpus striatum (Fall 3) sind die in die betreffenden Räume infiltrierten Gliazellen oft in Nekrose verfallen und erscheinen mit Eosin gefärbt als rötliche Körperchen im Haematoxylin-Eosin-Praeparate. In der Grundsubstanz zeigen sich hie und da rundliche, oft aber um die Gefässe herum ringartige, mit Haematoxylin leicht verfärbte Flecke. Diese Flecke scheinen wahrscheinlich durch schleimige Entartung des retikulären Gliagewebes infolge des Oedems entstanden zu sein.

In dem subependyalen, lockeren retikulären Gliagewebe von Seitenventrikel, Aquaeductus *Sylvi* und Canalis centralis der Medulla oblongata sowie des Rückenmarks bemerkt man Infiitration und kleine Haufen von nicht nur Gliazellen, sondern auch zerstreute ependyogenen Gliazellen, indem ein Teil der Ependymzellen hyperplasiert und zum Teil als Zellstrang oder Zellnetz in die subependyalen Gewebe infiltriert.

Im allgemeinen sind die Ecchymosen, Blutungen und Zellinfiltrationen in den adventitialen Lymphräumen im Rückenmark geringfügiger als im Gehirn. Selbst innerhalb des Rückenmarks scheint diese Veränderung nach unten zu allmählich geringfügiger zu werden.

Der Plexus chorioideus ist stark injiziert und zeigt manchmal Ecchymosen und Blutungen, dazu auch Infiltration von mononukleären Zellen, Lymphocyten und Adventitialzellen. Die Plexusepithelzellen sind manchmal abgelöst. An ihrer Oberfläche findet man wolkige Zerfallsprodukte und abgestossene Zellen, beigemengt von roten Blutkörperchen und geringen Mengen von Lymphocyten.

c) Befunde der Fettfärbung.

Die Endothelzellen der Gefässe in den Meningen und dem Parenchym des Zentralnervensystems sind angeschwollen und stark fettig degeneriert, ebensowie Intima, während die Media und Adventitia nur wenig Fettkörner enthalten. Im allgemeinen scheinen die Venen im Vergleich zu dem

Arterien relativ geringfügige fettige Degeneration zu zeigen. Auch in den Adventitiallymphräumen findet man Fettkörner. Ueber die Ansammlung von Fettkörnchenzellen in denselben Räumen habe ich schon oben berichtet. An den Gliazellen in den Gliasäumen und in der Umgebung der kleinen nekrotischen Herde der Ganglienzellen sind Fettkörner in relativ grosser Menge zu finden. Die Ganglienzellen der Hirnrinde im 1. und 2. Falle enthalten relativ grossen Mengen von Fettkörnern (Tafel III. Fig. C.), die im 3. Falle nur an der Basis ihres Zelleibers bemerkt werden. Aber die *Purkinje*'schen Zellen des Nucleus dentatus sowie Ganglienzellen des Thalamus und des Nucleus Hypoglossus im 3. Falle enthalten eine relativ grosse Menge von Fettkörnern. Die Gefässe des Rückenmarks scheinen im allgemeinen eine etwas geringfügigere fettige Degeneration als die des Gehirns zu zeigen. Die Ependymzellen der Rautengrube der Medulla oblongata und des Canalis centralis enthalten, besonders an ihrer Oberfläche, feine Fettkörner. Auch findet man mehrere Fettkörner im subependyalen Gewebe sowie an den dort liegenden Gliazellen.

d) Befunde an den Ganglienzellen.

Die Ganglienzellen des Zentralnervensystems zeigen mehr oder weniger schwere Entartungen bis zum Zerfall, wenn auch die Veränderungen je nach der Stelle etwas verschieden sind. Der Zelleib und die Nervenfortsätze der Ganglienzellen sind angeschwollen. Die Tigroidschollen beginnen hauptsächlich von der Umgebung des Kerns an sich aufzulösen. Wegen Diffusion dieser immer weiter zerfallenden feinen Granulen wird der Zelleib bei der Tinktion tief gefärbt, was chromophiler Zustand genannt wird. Man kann zwei Arten von chromophilen Zustände unterscheiden, nämlich: die eine, in der die Tigroidschollen im Zelleibe noch sichtbar sind (tigroidhaltige, chromophile Zellschwellung) und die andere, die so tief gefärbt ist, dass die Tigroidschollen nicht mehr zu erkennen sind und körnig zerfallen (chromophile Zellschwellung). Der letztere Zustand bedeutet dem Grade der Veränderungen nach den ersteren gegenüber einen Fortschritt. Dann allmählich verschwinden diese feinen zerfallenen Granulen, die bisher den Zelleib stark verfärbten, und es tritt nun der Zustand ein, in dem der Zelleib noch zum Teil tief verfärbt ist oder einige Tigroidschollen im blass gefärbten Zelleibe noch vorhanden sind (Uebergangsform). In noch weiter vorgeschrittenem Stadium verschwinden diese noch gebliebenen Tigroidschollen ganz und gar und es finden sich in dem Zelleib der Ganglienzellen nur feine stäubchenartige Granulen oder schattenartige Zellfiguren (totaler Schwundtypus). Bei noch schweren Zellveränderungen treten im Zelleib zahlreiche Vacuolen auf und zeigt der

Kern das Bild der sog. Kernwandhyperchromatose oder totalen Hyperchromatose, dann zeigen sich Pyknose und Karyorrhex oder karyolytische Vorgänge und der Zelleib der Ganglienzellen zerfällt (Zerfallsformen).

Ueber die kadaverösen Veränderungen: Bekanntlich erleiden die Ganglienzellen nach dem Tode kadaveröse Veränderungen. Ich wollte mir deshalb zuerst über diese kadaverösen Veränderungen Klarheit verschaffen, indem ich an Kaninchengehirnen diesbezügliche Untersuchungen anstellte. Bei Zimmertemperatur von 16°-17°C. bleiben die Tigroidschollen bis zu 10 Stunden nach dem Tode fast unverändert, von 15-20 Stunden nach dem Tode an setzen allmählich kadaveröse Veränderungen ein und 25 Stunden nach dem Tode trat zum grossen Teil der tigroidhaltige chromophile Zelltypus ein. 50 Stunden nach dem Tode findet sich grösstenteils der Zelltypus des chromophilen Zustandes unter geringer Beimengung von tigroidhaltigem chromophilen Zustande und der Uebergangsform sowie dem totalen Schwundtypus. Es waren nun in meinem Falle 1 bei der Sektion 56 Stunden seit dem Tode verstrichen, in Falle 2 24 Stunden und in Falle 3 nur $7\frac{1}{2}$ Stunden. Die kadaveröse Veränderung kommt deshalb für Fall 3 nicht in Betracht, dagegen ist sie in Fall 2 und besonders in Fall 1 zu berücksichtigen. Bei der Untersuchung meiner drei Fälle fand ich die Veränderungen der Ganglienzellen in dem ventralen Teile des Pons in allen Fällen relativ sehr gering im Vergleich zu anderen Partien. Da aber nach meinem Untersuchungsresultate beim Kaninchengehirn die kadaverösen Veränderungen in allen Partien des Zentralnervensystems überall fast gleichwertig waren, so glaube ich die Veränderung des Pons, welche natürlich je nach dem Falle graduell etwas verschieden war, als Massstab der kadaverösen Veränderung jedes einzelnen Falles betrachten zu können, obgleich die Veränderung des Pons, genau betrachtet, schon eine Kombination von kadaverösen und durch Narkotica sowie abnorme Stoffwechselprodukte verursachten Veränderungen bedeutet. Mit anderen Worten: Ich möchte hier bequemlichkeitshalber solche Veränderungen in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems, welche über die Veränderung des betreffenden Pons hinausgehen, als die durch Narkotica u. etc. entstandenen ansehen.

Die Ganglienzellen der Hirnrinde in Fall 1 und 2 zeigen schwere Degeneration bis zum Zerfall, was beinahe der *Nissl*'schen „schweren Zellerkrankung" oder dem *Spielmeyer*'schen[1] „Verflüssigungsprozesse" entspricht. Dagegen entsprechen die Veränderungen der Ganglienzellen der Hirnrinde im 3. Falle, die relativ leicht sind, etwa der „akuten Zellerkrankung" nach *Nissl* oder der „akuten Schwellung" nach *Spielmeyer*. Der Grad der Veränderung der Ganglienzellen nach der Lokalisation in den

3 Fällen ist der folgende: Im Falle 1 haben die Ganglienzellen des Thalamus und der motorischen Kerne der Medulla oblongata am stärksten gelitten, danach folgen die Veränderungen der Grosshirnrinde. In Fall 2 haben die Ganglienzellen der Hirnrinde und des Corpus striatum am schwersten gelitten. Im dritten Falle sind der Corpus striatum und der Thalamus stark verändert, danach folgen die verschiedenen Kerne in der Medulla oblongata. Dagegen sind die Veränderungen der Grosshirnrinde und des Rückenmarks in 3. Falle relativ geringfügig. In allen Fällen sind die Veränderungen der Ganglienzellen des Rückenmarks mehr oder weniger geringfügiger als die des Gehirns.

Die kleinen nekrotischen Herde der Ganglienzellen im Zentralnervensystem: (Tafel II. D. und Tafel III. A.). In allen 3 Fällen kann man kleine Herde, in welchen die Ganglienzellen verschwunden und zerfallen sind, überall im Zentralnervensystem finden, nämlich in der Grosshirnrinde (wenn auch in dieser Stelle des 3. Falles solche Herde nur selten und spärlich auftreten), im Corpus striatum, in der Medulla oblongata (vorwiegend motorischem Kern), im Rückenmark (hauptsächlich im Vorderhorn). Die Zahl der früher in diesen Herden vorhandenen Ganglienzellen kann man natürlich nicht mehr näher angeben, weil die letzteren schon meist zerfallen und untergegangen sind. Nach meiner Schätzung sollen jedoch solche Herde früher 5-10 Ganglienzellen in einem Gesichtsfelde enthalten haben. Jedenfalls besitzen die Herde nur eine mikroskopische Grösse. In solchem Herde ist das reticuläre Gliagewebe gelockert oder gequollen, auch zeigen die Gliazellen regressive Veränderungen, während die letzteren in der Umgebung solcher Herde vielmehr hyperplasiert sind. Obwohl in solchen Herden die Achsenzylinder stark angeschwollen und degeneriert sind, sind hier die Markscheiden der Nervenfasern relativ geringfügig verändert. Ich habe vorläufig solche Herde als kleine nekrotische Herde der Ganglienzellen bezeichnet. Ich möchte sie für toxischen Natur und nicht für die Folge von Zirkulationsstörung auffassen.

2. Eingeweide.

a) Herz. Die Herzmuskeln zeigen in allen Fällen trübe Schwellung und fettige Degeneration, sowie leichte Fragmentation. Um die kleinen Blutgefässe herum findet man oft kleine zellige Infiltrationen. Am Epicardium finden sich zuweilen kleine Blutungen.

b) Lunge. Im 1. und 2. Falle ist akute haemorrhagische katarrhalische Bronchopneumonie vorhanden, doch ist über die Hälfte des Lungengewebes verschont geblieben. Im 3. Falle zeigt sich das Bild leichter katarrhalischer Pneumonie, welche noch über 2/3 gesunde Lungenpartie zurück lässt.

c) Leber. In der Leber herrscht fettige Degeneration vor, dazu sind hie und da kleine nekrotische Herde bemerkbar, die aber bei den Aetherfällen gegenüber dem Aether-Chloroform-Falle relativ spärlich sind. Um die Blutgefässe des interlobulären Bindegewebes sind leichte zellige Infiltrationen bemerkbar. Ausserdem finden sich im 3. Falle leichte Dissoziation der Leberzellen, manchmal auch kleine Blutungen.

d) Niere. Es zeigt sich in allen Fällen das Bild der akuten parenchymatösen bzw alterativen Nephritis.

e) Lymphatisches System. Die Befunde der sämtlichen Lymphdrüsen des ganzen Körpers und des lymphatischen Apparates der Milz und des Darmes stimmen beinahe in allen Fällen im Grossen und Ganzen überein. Sie sind im allgemeinen injiciert und ihre Keimzentren zeigen Vergrösserung. Die reticulären Bindegewebe darin sind aufgequollen und die Retikuloendothelzellen in den Keimzentren sind angeschwollen und hyperplasiert, manchmal sind die Kerne der Retikuloendothelzellen pyknotisch und karyorrhektisch. Lymphatische Zellen darin zeigen meistens regressive Veränderungen, oft auch Pyknose und Karyorrhexis. Ausserdem zeigen auch die Lymphocyten sonst in der Grundsubstanz in ziemlichem Grade pyknotische und karyorrhektische Erscheinungen.

Alle hier erwähnten Befunde müssen als akute toxische Veränderungen angesehen werden.

f) Thymus. Die kleinen Thymuszellen zeigen ziemlich in der Mehrzahl Karyorrhexis oder Pyknose und die Retikulumzellen sind hie und da angeschwollen. Im Falle 3 ist das Parenchym des Thymus nur inselartig im Fettgewebe zerstreut.

g) Nebennieren. Stark injiciert, hie und da Blutungen. Die Drüsenzellen degenerieren und stellenweise sind kleine nekrotische Herde bemerkbar.

III. Rückblick auf die einigen histopathologischen Befunde.

1) Die Infiltrationszellen.

Zur Entstehung der Lymphocyten, die in Meningen und Adventitialräumen infiltrieren, werden die folgenden Entstehungsweisen in Erwägung gezogen: Erstens Austritt aus den Blutgefässen, zweitens Entstehung an Ort und Stelle, drittens Vermehrung solcher Lymphocyten, die aus den Blutgefässen ausgetreten oder histiocytär dort entstanden sind. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sie, wie schon *Marchand*[8] es annahm, tatsächlich an Ort und Stelle entstehen und sich vermehren, zugleich aber, dass sie auch aus den Blutgefässen austreten sind, was um so plausibler wird, wenn man

berücksichtigt, dass auch die in Meningen und Adventitiallymphräumen infiltrierten Leucocyten und Erythrocyten sicher aus den Blutgefässen abstammen.

Es gibt nun noch eine Art Iufiltrationszellen, die bei Entzündungen in die Meningen des Gehirns und Rückenmarks, sowie in die Adventitiallymphräume infiltrieren und die man seit alters her mit den verschiedensten Namen belegt hat, wie grosse mononukleäre Zellen, Epitheloidzellen, Gitterzellen, Körnchenzellen, Makrophagen oder Pyrrolzellen nach *Goldmann*[6] u. a. Diese Infiltrationszellen verdanken ihre Entstehung den meningealen Endothelzellen, (wenn man der von alters her gebrauchten Benennung folgt), die an der Unterfläche der Arachnoidea und an den Bindegewebsbalken in Subarachnoidealräumen haften, und den Adventitialzellen, die um die Adventitia in Meningen und Gehirn vorhanden sind. Diese Zellen werden durch Anschwellung und Vermehrung zu Epitheloidzellen. Sie nehmen durch ihre phagocytösen Wirkungen Fett oder Blutpigment in sich auf und können sich so in die Fettkörnchenzellen resp. blutpigmenthaltigen Körnchenzellen umwandeln. Auch werden sie vielleicht nach dem Verhalten zur vitalen Färbung als Histiocyten oder Pyrrolzellen bezeichnet.

2) Ueber die Ursache der Blutungen.

Bezüglich der ziemlich ausgedehnten Blutungen, die sich ziemlich häufig in dem Subarachnoidealraume finden, oder ringsförmig, besser gesagt scheidenartig um die Gefässe angeordnet bis in das Nervengewebe hineinreichen, wird es besser sein, wenn man hier zunächst die Blutung per rhexin annimmt, weil dabei ab und zu die Zerreisung der Gefässwand sich konstatieren lässt, wenn die Blutung per diapedesin auch nicht ganz in Abrede gestellt werden kann. Im übrigen ist es auch denkbar, dass diese Blutungen zum Teil auf Thrombenbildung zurückzuführen sind. Was nun aber die kleinen Ecchymosen um die Kapillaren herum anbelangt, muss man natürlich hauptsächlich die Blutung per diapedesin annehmen. Als eigentliche Ursache für die Blutungen per diapedesin und rhexin kommt, neben verminderter Resistenz der Blutgefässe durch fettige Degeneration von Endothelzellen und Intimagewebe und das Oedem der Gefässwand, noch die starke Strotzung der Blutgefässe infolge hochgradiger Hyperämie und Stauung in Betracht.

3) Ueber die hämorrhagische Encephalitis.

Es ist leicht denkbar, dass unter den bis heute unter dem Namen „hämorrhagische Encephalitis" veröffentlichen Fällen auch solche Fälle enthalten sind, welche nur wegen der einfachen multiplen kleinen Hirnblut-

ungen (Hirnpurpura) als solche bezeichnet worden sind. Meine vorliegenden drei Fälle zeichneten sich nicht nur durch mehr oder weniger deutliche Blutungen aus, sondern auch durch die zellige Infiltrationen in den Adventitiallymphräumen, durch das Verhalten der Gliazellen in den Gliasäumen des Gross -und Kleinhirns, in der Umgebung der Gefässe und der nekrotischen Herde, im subependyalen Gewebe u.a. sowie durch die Hyperplasie der Ependymzellen u.s.w., welche letzteren nachfolgend erwähnten Befunde alle als aktive Vorgänge, mit anderen Worten, als eine Reaktion gegen das Toxin anzunehmen waren. Man könnte deshalb die Veränderungen des Gehirns und des Rückenmarks unserer Fälle kurz als „ Encephalomyelitis haemorrhagica " bezeichnen, bei welcher die entzündlichen Erscheinungen des Rückenmarks im allgemeinen etwas leichtgradiger als die des Gehirns aufgetreten sind. Ich hege jedoch andererseits auch die Vermutung, dass die Blutungen im Zentralnervensystem in Fällen von Spätnarkosentod nicht immer aufzutreten brauchen, namentlich dann nicht, wenn der Exitus längere Zeit nach der Narkose eintritt.

IV. Ueber die Todesursache bei dem sog. Spätnarkosentode.

1) Die Beziehungen zwischen den klinischen Symptomen und den histologischen Veränderungen.

Ich möchte nun hier den gewagten Versuch machen, mit Hilfe von obenerwähnten histopathologischen Resultaten verschiedene klinische Symptome aufzuklären, welche bei diesen Spätnarkosentodesfällen zu Tage traten.

Nach meiner Meinung könnten die Sensoriumtrübung und Koma etc, die in den 2 Aetherfällen auftraten, durch die teilweise bis zum Zerfail fortschreitende Degeneration und die kleinen nekrotischen Herde in der Grosshirnrinde sowie die Zerstörungen des Nervengewebes infolge der multiplen kleinen Blutungen in derselben Gegend hervorgerufen werden, zumal wenn man diese Fälle mit dem 3. Falle vergleicht, in welchem klinisch das Sensorium bis zum Ende klar geblieben war und histopathologisch in der Hirnrinde eine nur leichte Veränderung der Ganglienzellen und keinerlei nennenswerte Blutung beobachtet wurden.

Die Entstehung der Krampfanfälle, die in 2 Aether-Kinderfällen klinisch beobachtet wurden, hängt scheinbar von dem Reize auf das Zentralnervensystem ab, welcher entweder durch die multiplen kleinen Blutungen infolge der Toxineinwirkung auf das Blutgefässapparat oder durch die direkte heftige Einwirkung des Toxin auf das Nervenparenchym selbst

hervorgerufen wird. Man könnte als Ausdruck des letzteren Momentes starke Degenerationen und den Zerfall der Ganglienzellen hervorheben, welche vom Gehirn ab bis zum Rückenmark überall mehr oder weniger zahlreich zu finden waren und zu einem akut entstehenden kleinen nekrotischen Herde fortschreiteten. Es sei hier hinzugefügt, dass ich bei akuten foudroyanten Kinderdysenterien und Ekiri, die an Krampfanfällen gelitten und innerhalb einiger Tagen gestorben waren, in dem Zentralnervensystem ebensogut multiple kleine Blutungen sowie hochgradige Veränderungen resp. multiple kleine nekrotische Herde der Ganglienzellen konstatieren konnte.

Was nun die Zirculations- und Respirationsstörungen, wie die Vermehrung der Pulsfrequenz, Steigerung der Herzaktion und Dyspnoe angeht, welche nicht nur im 3. Falle die hauptsächlichen Symptome bildeten, sondern auch in 2 Aether-Kinderfällen relativ frühzeitig auftraten, so glaube ich, dass sie in besonderem Zusammenhang mit den Blutungen sowie Degeneration und Zerfall der Ganglienzellen vorwiegend im Thalamus und Medulla oblongata stehen, weil physiologisch in diesen Gegenden verschiedene Zentren für Zirculation und Respiration vorhanden sind, wenn auch bezgl. der Zirkulationsstörungen die Veränderungen im Herzen auch berücksichtigt werden müssen. Als Ursache für die heftige Atemnot wie im 3. Falle sind, trotz der vorhandenen leichten katarrhalischen Pneumonie, doch die Veränderungen des Zentralnervensystems mehr verantwortlich. Als Reiz für das Erbrechen kommen neben Reizerscheinungen im Zentralnervensystem auch die der Magenschleimhaut durch Narkotica, Ascaris (Fall 2) oder Laparotomie (Fall 3) in Frage.

Die Temperatursteigerung vor dem Tode (38°.C-Fall 1, 39.8°C-Fall 2,39.3°C-Fall 3) wird zum Teil nach meinen früheren[13] ebenso wie auch nach den Erfahrungen anderer Autoren (*Aronsohn* und *Sachs*[2]', *Ott*[2]', *Girard*[2]', *Bechterew*[2], *Bourneville*, *Charcot*, *Bastian*[3] u.a.) wahrscheinlich durch die vielfachen kleinen Blutungen und kleine nekrotischen Herde in der Gegend des Corpus striatum, Thalamus und Medulla oblongata verursacht. Anderseits kann man auch heir Pneumonie als die Ursache der Temperatursteigerung betrachten.

Unter den übrigen Symptomen ist der Ikterus (leichtgradig im Fall 3) durch die Störungen in der Leber verursacht, und die Harnanomalien als Ausdruck der Störungen der Niere entstanden. Es ist weiter anzunehmen, dass die Veränderungen der Leber und Niere den Stoffwechselvorgang mehr oder weniger stark beeinflussen und wiederum auf das Zentralnervensystem in gewissem Grad einwirken können, zumal da das neulich von *Obata*[15] bei experimenteller Nephrektomie und Gallengangsunterbindung nachgewiesen

worden ist. Auch ist es möglich, dass die Veränderungen in den Nebennieren auf die Sekretion des Adrenalins in schlechtem Sinne einwirken und so auch den Blutdruck beeinflussen, was natürlich auch durch Störungen des zentralen vasomotorischen Zentrums zustandekommen kann.

2) Das Zentralnervensystem als Sitz der Ursache des Spätnarkosentodes.

Die verschiedenen klinischen Symptome des Spätnarkosentodes, wie wir sie oben geschildert haben, sind vorwiegend auf Veränderungen im Zentralnervensystem, während sie bis zu einem gewissen Teile auch auf die anderen inneren Organe zurückzuführen sind. Zieht man nun die pharmakologische Wirkungsweise der Narkotica und zwar deren Verteilungszustand auf die verschiedenen Organe während der Narkose, wie *Nicloux*[1], *Tissot*[2] und *Storm van Leuwen*[3] das taten, in Betracht, so dürfte klar sein, dass das Zentralnervensystem durch diese Narkotica am stärksten beeinflusst werden muss.

Infolge der Schädigung durch die Narkotica selbst, sowie die anomalen Stoffwechselprodukte nach der Narkose, können die Ganglienzellen bis zum Zerfall degenerieren und infolgedessen Ausfallserscheinungen des Zentralnervensystems auftreten. Andererseits ist bekannt, dass bei der Narkose der Fettgehalt des Blutes sich vermehrt (*Reicher* und *Berczeller*[4]), was in den Blutgefässwänden und Parenchymzellen, wie Ganglienzellen, Leber-, Nieren- und Herzmuskelzellen, degenerative Fettinfiltration verursacht. Gleichzeitig mit diesen verschiedenen Degenerationen verschiedener Parenchymzellen, besonders der Ganglienzellen, treten die multiplen kleinen Blutungen in dem Zentralnervensystem durch Strotzung der degenerierten Gefässwände auf. Diese Veränderungen im Zentralnervensystem, die Hand in Hand mit denen der übrigen Organe vor sich gehen, führen schliesslich zum Exitus.

3) Ueber die Konstitutionsanomalien.

Wir müssen nun aber zur Erklärung solcher Fälle, in denen, wie in den vorliegenden 3 Fällen, trotz der geringen Dosis und Dauer der Narkose, trotz des nur leichten Eingriffes, tödlicher Ausgang eintritt, auch gewisse Konstitutionsanomalien in Berücksichtigung ziehen.

Man hat schon seit langem die Todesursache bei solchen Fällen auf den Status thymicolymphaticus oder Status lymphaticus zurückzuführen versucht. In meinen Fällen könnte ich bei dem Thymus und den Lymphdrüsen nur diejenige Veränderungen erheben, welche als durch das Toxin hervorgerufene, akute, reaktive anzusehen, aber nicht als konstitutionelle zu betrachten sind.

In Fall 1 und 2 handelte es sich um Entwicklungsanomalien und in Fall 3 um eine Ovarialzyste, die aber als eine Art Missbildung anzusehen ist. Es wird sich also bei diesen 3 Fällen um den *Bartel*'schen Status hypoplasticus handeln.

Es erübrigt sich hier noch hinzuzufügen, dass sogenannte neuropathische Konstitution im Sinne der Wiederstandsschwäche des Zentralnervensystems auch in Betracht kommen dürfte.

Meinen histopathologischen Untersuchungen folgend, und auch die *Meyer*' und *Oberton*'sche Lipoidtheorie für die Narkose sowie die verschiedenen prädisponierenden Krankheiten für den Spätnarkosentod u.s.w. in Erwägung ziehend, muss ich als wichtige Bedingung für den Spätnarkosentod sowohl die fettige Degeneration der Gefässe und der Parenchymzellen, besonders der Ganglienzellen, als lipaemischen Zustand halten, und bin der Meinung, dass man vorsichtig sein muss, ohne weiteres Acidosis als Ursache für den Spätnarkosentod anzunehmen, wenn auch die Beziehung zwischen Acidosis und Lipämie sich nicht in Abrede stellen lässt.

V. Schluss.

Bei meinen Untersuchungen an 3 Fällen von Spätnarkosentod (2 Fälle Aether, 1 Fall Aether-Chloroform) bin ich zu dem Schlusse gekommen, dass die Todesursache eine allgemeine Toxinaemie ist. Es handelt sich dabei vorwiegend um Veränderungen des Zentralnervensystems, und zwar um serohämorrhagische, zerebrospinale Meningitis und haemorrhagische Encephalomyelitis, zumal wenn die klinische Symtome deutlich dafür sprechen.

Es darf dabei natürlich nicht ausser Acht gelassen werden, dass auch die Veränderungen anderer Organe, besonders des Herzens, der Leber, der Niere, der Nebenniere u.s.w. als mehr oder weniger wichtige Momente in Betracht gezogen werden müssen.

Ich habe in meinen drei Fällen den Status thymicolymphaticus nicht feststellen können. Obwohl hier in diesen Fällen der Status hypoplasticus nach *Bartel* und neuropathische Konstitution in Betracht kommen könnten, glaube ich doch als wichtige prädisponierende Ursache für den Spätnarkosentod fettige Degeneration der Gefässe und Parenchymzellen, besonders des Zentralnervensystems, sowie lipämischen Zustand hervorheben zu können.

Einen Auszug dieser Arbeit habe ich schon früher an die Japanische Pathologische Gesellschaft JG. XIII 1923[12] berichtet.

Zum Schluss ist es mir besonders angenehme Pflicht, meinen hochgeehrten Lehrern, Herren Proff. Dr. *S. Tawara* und *H. Nakayama* auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank für die liebenswürdige Leitung bei dieser Arbeit und besonders für die umständliche Revision derselben durch Herrn Prof. *S. Tawara* auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1) Alzheimer; Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihre Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. Histolg. und histopathologische Arbeiten (*Nissl*). 1910. Bd. 3.

2) Bechterew; Die Funktionen der Nervencentra. 1908-1911.

2') Aronsohn und Sachs, Ott, Girard; ciciert von Bechterew: Die Funktionen der Nervencentra.

3) Bourneville, Charcot, Bastian; ciciert von Monakow's Gehirnpathologie 1905. S. 449.

4) Berczeller, L. Ueber den Fettgehalt des Blutes bei der Narkose: Biochem. Zeitschrift Bd. 90. 1918. II. 5-6.

5) Brunn; Die allgemeine Narkose. Neue deutsche Chirurgie. Bd. 5. 1913.

6) Goldmann; Vitalfärbung am Centralnervensystem. 1913. Berlin.

7) Marchand; Ueber die Herkunft der Lymphocyten und ihre Schicksale bei der Entzündung. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. 1913. 16 Tagung.

8) Marchand; Ueber den Entzündungsbegriff. Virchow's Archiv Bd. 234. 1921.

9) Nicloux, Storm van Leuwen, Tissot; ciciert von Winterstein: Die Narkose 1919. S 173, 174, 171.

10) Poroschin, N.; Zur Frage über die pathologischen Veränderungen in den Organen nach dem Tode bei der Chloroformnarkose. Experimentelle Untersuchung. Centralblatt für Pathologie, Bd. XI S. 174.

11) Spielmeyer. W.; Histopathologie des Nervensystem Bd. I. Allgemeiner Teil. 1922.

12) Suzuki, N.; Ueber die Hirnsymptome der Kinderdysenterie und Ekiri und über die Todesursache des Spätnarkosentodes. The japanese pathological society, Vol. XIII. 1923.

13) Suzuki, N.; Ueber einen Fall von Thalamusgliom. Fukuoka-Ikadaigaku-Zasshi. Bd. XIV. No. 4.

14) Wright, ciciert von Kobert: Intoxikationen II, 1906. S. 904.

15) Obata, I. Ueber die pathologische Anatomie der Urämie; Fukuoka-Ikadaigaku-Zasshi. Bd. 17. No. 5. Zum Teil noch nicht veröffentlicht.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I. Flohstichartige, punktförmige Blutungen und Hyperämie des Gehirns (Fall 3).

A. B. Horizontale Schnittfläche an der Gegend des Corpus striatum und Thalamus.

C. Eine Querschnittfläche des Kleinhirns an der Gegend des Nucleus dentatus.

D. Eine Querschnittfläche an der Gegend des Pons und Corpus quadrigeminus.

E. Eine Querschnittfläche der Medulla oblongata

(An der nach der Formalinfixierung angeführten Schnittfläche photographiert, demgemäss kann man an dieser Schnittfläche die Schwellung des Parenchyms nicht bemerken.)

Tafel II.

A. Stauung und Oedem um die Gefässe der Meningen sowie zellige Infiltration im Subarachnoidealenraum. (Fall 3. Meningen der occipitalen Windung. Haematoxylin-Eosin-Doppelfärbung. Vergrösserung 200.)

B. Aneurysma dissecans an A. basillaris, d. h. Blutung zwischen Lamina elastica interna und Media. Intima und Lamina elastica interna sind zum Teil zerbrochen. Intima sind mit Osmium gefärbt wegen der Fettgranulen. (Fall 2. *Alzheimer*'sche Osmium-Säurefuchsin-Lichtgrün-Doppelfärbung. Vergrösserung 65.)

C. Zellige Infiltration in dem adventitialen Lymphraum. Infiltrationszellen: Lymphocyten, Adventitialzellen und blutpigmenthaltige Körnchenzellen. (Fall 3. an der Marksubstanz des Corpus quadrigeminus. Haematoxylin-Eosin-Doppelfärbung. Vergrösserung. 370.).

D. Die nekrotischen Herde der Ganglienzellen in der Hirnrinde. H_1, H_2 und H_3 zeigen solche nekrotischen Herde der Ganglienzellen. Die nächste Figur A. Tafel III. ist das vergrössert gemalte Bild von H_1 (Fall 2. An der dritten Schicht der vorderen Zentralwindung. Formalinfixierung und Kresylechtviolett-Färbung nach *Nissl.* Vergrösserung 120.)

Tafel III.

A. Vergrössertes Immersionsbild des nekrotischen Herdes der Ganglienzellen von Tafel II. D. Die Ganglienzellen in dem nekrotischen Herde sind zerfallen oder verschwunden. Die Achsenzylinder sind angeschwollen und etwas gewunden. Im Adventitiallymphraum an Peripherie dieses Bildes findet man spärliche Lymphocyteninfiltration. (Zeiss. Kompens-Okular 4. Objektiv. Immersion 1/12.).

B. Ansammlungsherd der Fettkörnchenzellen in den adventitialen Lymphraum, auch Fetttropfen in demselben Raume und in den Gefässendothelzellen gefunden. Im perivasculären Raum findet man auch spärliche Fettgranulen und fettkörnerhaltige Gliazellen. (Fall 2. Umgebung der Gefässe in der Marksubstanz der vorderen Zentralwindung. Gefrierschnitt, Sudan-III.-Scharlach-Haematoxylinfärbung.)

C. Fettige Degeneration der Ganglienzellen und fetthaltige Gliazellen in der Hirnrinde. (Fall 2. Ganglienzellen der Frontalwindung. Sudan-III-Scharlach-Haematoxylin-Doppelfärbung.)

Tafel I.

B A

D



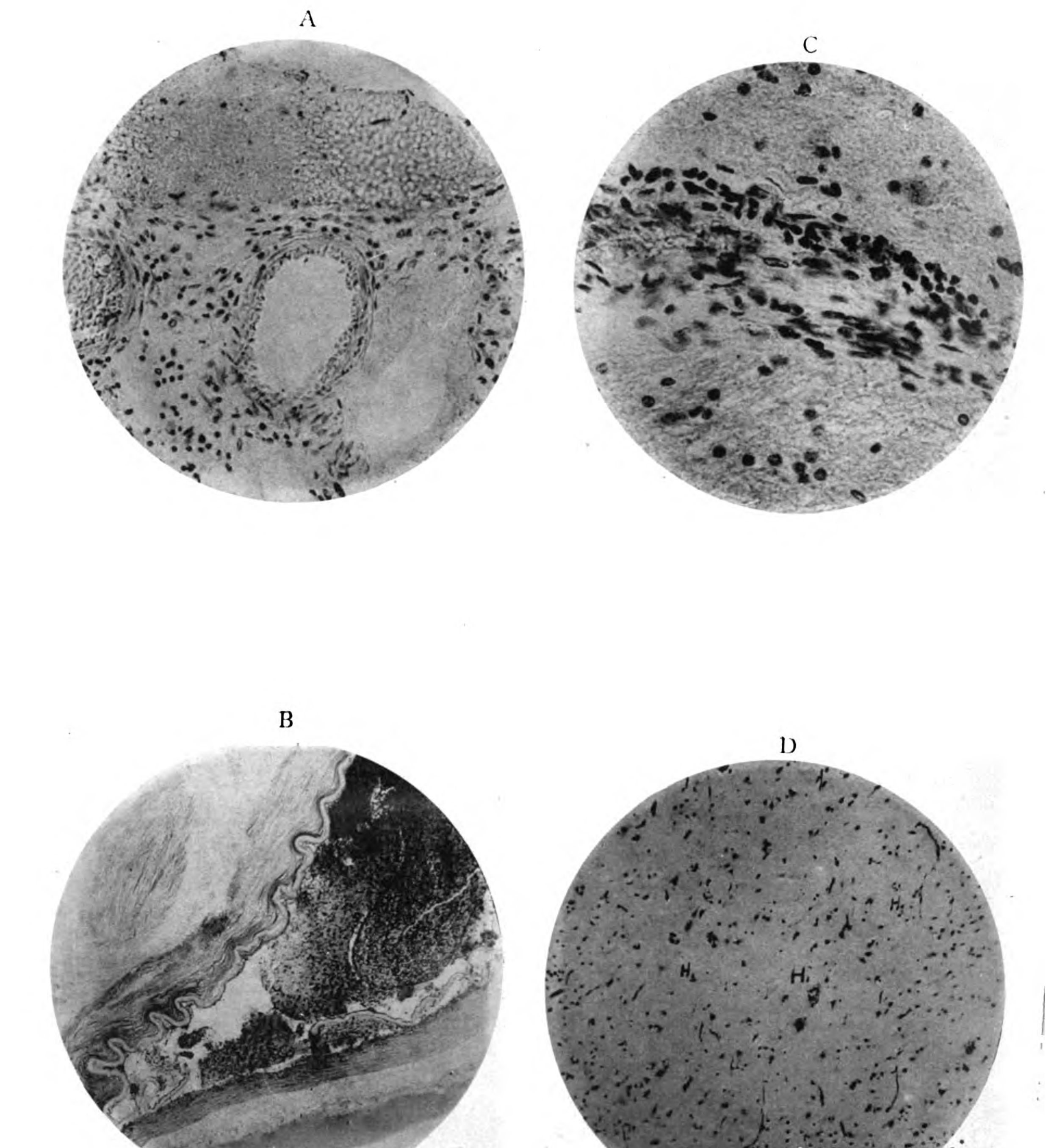
C



E

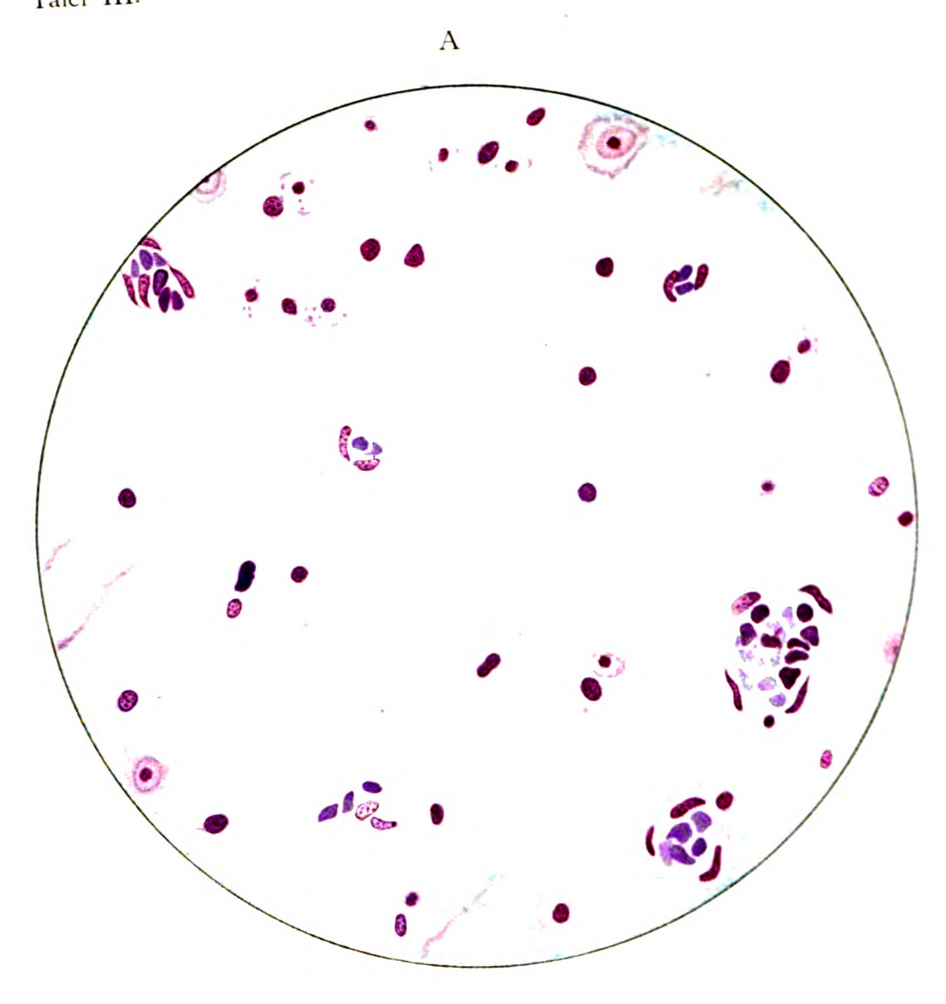


Tafel II.



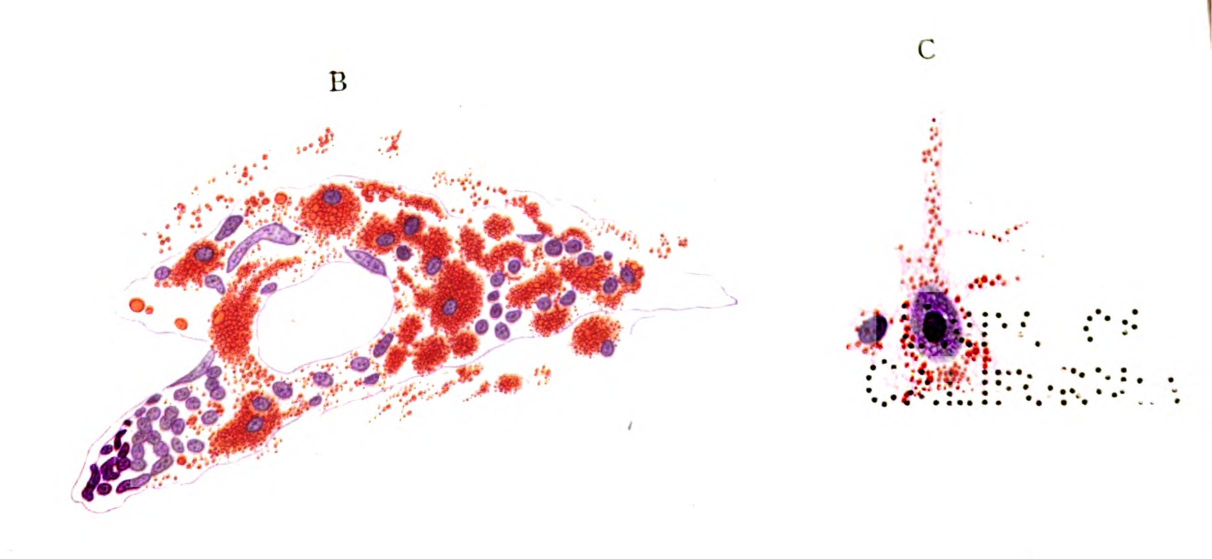
Tafel III.

A



B

C



大正十四年一月二十日印刷
大正十四年一月二十五日發行

編輯兼發行者
九州帝國大學醫學部

印刷所
九州帝國大學印刷所

印刷者
九州帝國大學內
寺　野　寛　二

